



Science Policy Notice

SPN2003-05

Guidance for Refining Anticipated Residue Estimates for Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment

The following document is a policy/guidance document that reflects the United States Environmental Protection Agency's (USEPA) recent dietary risk assessment science policy/guidance paper entitled, *Guidance for Refining Anticipated Residue Estimates For Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment* (June 15, 2000).

The following policy document is intended to provide guidance and information to PMRA personnel and decision-makers, and to the public. As a guidance document, the policy in this document describes the process used by PMRA scientists in dietary risk assessments. Stakeholders remain free to comment on the application of the policy to individual pesticides. The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document. Please forward all comments to the Publications Coordinator at the address below.

(publié aussi en français)

November 28, 2003

This document is published by the Alternative Strategies and Regulatory Affairs Division,
Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

**Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9**

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798



ISBN: 0-662-35219-X (0-662-35220-3)

Catalogue number: H113-13/2003-5E (H113-13/2003-5E-PDF)

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services
Canada 2003

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Executive Summary

The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) regulates pesticides to ensure that their use does not pose unreasonable risks to human health or the environment and that exposure to pesticide residues in food is safe. In assessing risk, the Agency considers all sources of exposure (e.g., food, drinking water, incidental exposure in and around the home, school, etc.) and the inherent toxicity of the pesticide.

The PMRA is responsible for regulating the nature and amount of pesticide residues in food under the *Food and Drugs Act* (FDA) and Regulations. Section 4 (a) and (d) of the FDA authorizes the PMRA to set a maximum residue limit (MRL) under Regulation B.15.001 of the Food and Drugs Regulations (FDR), or an exemption from the requirement of an MRL under Regulation B.15.002(2) of the FDR. The PMRA performs dietary risk assessments (DRA) that include estimations of human exposure to pesticide residues in foods over a single day and lifetime exposures. Exposures are determined for general and regional populations, as well as many subpopulations (infants, children, teenagers, adults, seniors, etc.). These estimates require the use of magnitude of residue (MOR) data for imported as well as domestically grown foods, since large amounts of foods consumed in Canada are imported from foreign countries.

The purpose of this document is to provide guidance to registrants, other test sponsors, other stakeholders and PMRA personnel and on the extent and quality of pesticide residue and ancillary data needed to support the use of more refined "anticipated residues" in acute dietary probabilistic exposure assessments¹. The document outlines the types of data that can be used to refine residue estimates for pesticides and explains when and how the PMRA may use these data. Such data can include information from cooking studies, processing studies, and market basket surveys conducted on individual produce items. In addition, such data can include information from "bridging" studies used to support the use of typical application rates or residue decline data used to support the use of typical pre-harvest intervals (PHI) in probabilistic risk assessments. This guidance also provides information on how risk mitigation activities (e.g., increasing PHIs, lowering maximum label rates) can be considered in risk assessments and used to adjust MRL levels.

The United States Environmental Protection Agency (USEPA) has taken the lead in developing science policies related to the U.S. *Food Quality Protection Act* (FQPA). Such policies play an increasingly important role in the evaluation and assessment of risks posed by pesticides, and improve the regulator's ability to make decisions that fully protect public health and sensitive subpopulations. These policies are vetted by the North American Free Trade Agreement (NAFTA) Technical Working Group on Pesticides and have been approved for adoption only after extensive consultation by scientific experts from governmental, academic and all non-governmental interested parties.

¹ Although the guidance and examples provided in this document are specific to the refinements of acute dietary risk assessments, the principles discussed are also applicable to chronic assessments.

The PMRA has utilized, to the greatest extent possible, the policy and guidance outlined in the USEPA document, *Guidance for Refining Anticipated Residue Estimates Used in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment* (USEPA, 2000). Harmonization of DRA methodologies and science policies is part of the NAFTA goals within the Pesticides Technical Working Group Subcommittee and is key to our ability to do joint reviews. The consultation process utilized by the PMRA for science policy notices is outlined in a memo entitled *Memorandum to Registrants, Applicants and Agents*, (January 25, 2001), and may be obtained from the PMRA Web site at:

http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/english/pdf/fqpa/fqpa_memo-e.pdf

It should be noted that the guidance in this document is not intended to limit or restrict the type of data that may be submitted in support of risk mitigation measures, and that the PMRA will consider other data or information as long as they would provide a scientifically sound basis for determining residues at typical application rates for risk mitigation purposes.

Table of Contents

I.	Introduction	1
II.	The PMRA's tiered approach and value of refined anticipated residue data	2
A.	The PMRA's tiered approach to exposure evaluation	2
1.	Tier 1 and Tier 2 assessments	2
2.	Tier 3 and Tier 4 assessments	3
B.	Potential anticipated residue refinements	3
1.	Cooking/processing studies	3
2.	Bridging studies	4
3.	Residue decline studies	4
4.	Residue degradation studies	5
III.	Cooking/processing studies	5
IV.	Market basket data	6
V.	Residue degradation studies	6
VI.	Bridging and residue decline studies	6
A.	Purpose, recommended location, and number of field trials	7
B.	Number of application rates or PHIs to be tested	8
1.	Bridging studies	8
2.	Residue decline studies	8
C.	Recommended sampling protocol	9
1.	Number of composite samples to collect at each application rate or PHI	9
2.	Single-serving vs. composite sampling	10
D.	Generation of adjusted data for incorporation into the probabilistic analysis	11
E.	Incorporation of adjusted data into a probabilistic analysis	12
F.	Additional information	12
1.	Incorporation of "less than limit of quantification" values into a regression relationship	12
2.	Extrapolation of results between similar crops	14
3.	Use of multiple linear regression techniques in the simultaneous adjustment of rate and residue decline data	14
4.	Field trial requirements for pesticides with various chemical and/or physical forms	14
	List of abbreviations	17
	References	19

Appendix I	Example analysis of bridging data and generation of appropriately weighted input residue file for probabilistic analysis	21
Introduction		21
Step 1		22
Step 2		23
Step 3		24
Step 4		27
Appendix II	Example analysis of residue decline data and generation of appropriately weighted input residue file for probabilistic analysis	31
Introduction		31
Step 1		32
Step 2		33
Step 3		34
Step 4		37
Step 5		38

I. Introduction

This document is not intended to provide step-by-step instructions on conducting probabilistic dietary risk assessments, but rather to discuss how residue data and usage data are linked, outline the basic characteristics of data that can be used to refine residue estimates and explain how the PMRA would use these types of data in its dietary risk assessments. Information that can be used to refine estimates of dietary exposure and risk include (as is further discussed in the document) data from cooking studies, processing studies, and market basket surveys conducted on individual produce items. In addition, data based on the "typical" application scenarios, that may be more restrictive than maximum label conditions, may be incorporated into probabilistic risk assessments, provided supporting residue data are available, such as "bridging" studies to support the use of typical application rates, or residue decline data used to support the use of typical pre-harvest intervals (PHIs).

This guidance will also serve to provide information on how risk mitigation activities (e.g., increasing PHIs, lowering maximum label rates) can be considered in PMRA risk assessments and used to adjust MRL levels. It should be noted that the guidance in this document is not intended to limit or restrict the type of data that may be submitted in support of risk mitigation measures, and that the PMRA will consider other data or information as long as they would provide a scientifically sound basis for determining residues at typical application rates for risk mitigation purposes.

This document is specifically intended to provide additional guidance to registrants, other test sponsors, interested parties and data reviewers on the extent and quality of pesticide residue and ancillary data needed to support the use of more refined "anticipated residues" in acute dietary probabilistic exposure assessments. The principles discussed can however be readily applied to chronic exposure assessments as well. As a guidance document and not as a rule, the guidance presented here provides a starting point for PMRA risk assessments and is not binding on either the PMRA or outside parties.

This document is divided into seven sections. The first section is this introduction. Section II provides an overview of the PMRA's tiered approach to risk assessment and the value of refined anticipated residue data. Sections III, IV, V and VI provide further, more detailed information of cooking/processing studies, market basket surveys, residue degradation studies, and bridging and residue decline studies, respectively. The last section (Section VII) provides a list of references. Finally, two appendices are included. Appendix I provides illustrative sample statistical and other calculations for bridging studies while Appendix II provides comparable information for residue decline studies (which would also be applicable for residue degradation studies).

II. The PMRA's tiered approach and value of refined anticipated residue data

A. The PMRA's tiered approach to exposure evaluation

The PMRA has typically used a tiered approach to acute dietary risk assessment. Generally speaking, the level of resources and data needed to refine exposure estimates increase with each tier. Lower tier (Tiers 1 and 2) exposure assessments use residue levels derived from guideline crop field trial data (MRL levels) and can (for certain crops) use readily available usage information such as the percentage of the crop that has been treated (%CT) with a particular pesticide. These estimates tend to overestimate actual pesticide residues in food at the point of consumption. Generally, if dietary risks from pesticide residues in food are not of concern using lower tier exposure estimates, no further refinements are made. With aggregate and cumulative assessments it is likely that higher tier (Tiers 3 and 4) exposure estimates will be needed. These higher tier assessments may involve probabilistic techniques (i.e., Monte Carlo analyses for acute assessment), often incorporating processing factors (e.g., washing, cooking data), degradation data (for stored commodities), market basket survey information, and other information that allows the PMRA to more fully consider distributions of residue values. These tiered approaches are more fully described below and in the USEPA document, *Classification of Food Forms With Respect to Level of Blending. HED Standard Operating Procedure 99.6* (USEPA 1999d).

1. Tier 1 and Tier 2 assessments

Residue information submitted to the Agency to support registrations and determine MRLs represents maximum labelled application rates and minimum labelled PHIs. These "worst-case" conditions are used to ensure that MRLs are set at levels that encompass the highest residues that could be found. In the absence of reliable monitoring data, current procedures call for the use of these controlled field trial residue values (derived from maximum application rates and minimum PHIs) in exposure and risk assessments. Often, this is the only information that is available to the Agency for use in these assessments.

The PMRA recognizes that these residues do not necessarily reflect (in these tiers) real-world use practices nor declines in residue due to time between harvest and consumption nor typical commercial and consumer practices such as washing, peeling, cooking, etc. The Agency recognizes that using residue data from only the maximum application rate and the minimum PHI in risk assessments may overestimate the actual residue on foods for a number of reasons. Chief among these are that not all applications occur at the maximum label rate, and some crops are treated long before harvest, in effect resulting in a longer PHI.

2. Tier 3 and Tier 4 assessments

In cases where the registrant believes that the range of real-world use rates is significantly lower than maximum application rates or the range of real-world PHIs is significantly greater than the minimum label PHI, it may be advantageous to incorporate this information into probabilistic (i.e., Tier 3 and Tier 4) acute exposure and risk assessments. This information can be incorporated, however, only if reliable usage data are available for determining what percentage of the crop is treated at which rate (and/or what percentage is harvested at which PHIs). Together, residue data collected from a series of reduced-use or multi-PHI field trials and information on real-world application rates or PHIs would enable the PMRA to incorporate the residue values resulting from the entire range of application rates and/or PHIs in the exposure assessment. The PMRA emphasizes that both multi-rate and/or multi-PHI residue data specifically collected for this purpose and appropriate use-related data are recommended to implement this refinement; neither one, by itself, is sufficient. The reader is referred to a companion paper from the USEPA entitled *The Role of Use-Related Information in Pesticide Risk Assessment and Risk Management* (USEPA 1999e) for further discussion of the sources of use data and how the PMRA and USEPA employ these data in their assessments.

B. Potential anticipated residue refinements

The tiered approach described above permits a number of anticipated residue refinements to be made that may prove valuable when used to obtain better estimates of exposure for use in risk assessment. Such studies can include, for example, cooking/processing studies, bridging (or reduced use) studies, residue decline studies and residue degradation studies. Each of these studies is described to a limited degree below. Additional, detailed specifics regarding the design and conduct of these studies are provided subsequently in sections III, IV, V and VI of this document.

1. Cooking/processing studies

Cooking and other home processing information is currently incorporated into PMRA risk assessments only to the extent that this information is made available to the PMRA. If a PMRA risk assessment uses residue data generated from field trials as one component of the input file, then the effects of cooking and home preparation/processing are not typically factored into the assessment unless additional studies or information that quantifies the degree of reduction are provided by the data submitted.

Data generated as part of the U.S. Department of Agriculture's (USDA) Pesticide Data Program (PDP), on the other hand, do implicitly incorporate the effects of home preparation in that the produce sampled by PDP is prepared in the laboratory as if for consumption. This generally includes, for example washing and, when appropriate, peeling, trimming, coring or pitting, depending upon the commodity sampled. Thus, the effects of normal home preparation (except for cooking) are implicitly incorporated into the PMRA risk assessment when PDP data are used. The USDA PDP residue data is

considered pertinent to commodities consumed by Canadians since most of the foods imported into Canada are from the US.

The effects of commercial processing are included in the risk assessment by use of default processing factors included in the Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM™) exposure and risk assessment software used by the PMRA. If information is available that indicates that a different processing factor is more appropriate, then this revised processing factor is incorporated. PMRA Guidelines specifically recommend that processing studies be performed on certain commodities (e.g., corn into corn oil, soybean into soybean meal, etc.) in which case these experimentally determined factors are incorporated into PMRA risk assessments. However, if a registrant or other data-submitter chooses to provide additional studies for other commodities for which PMRA guidelines do not recommend processing studies, this information will be used and incorporated into the dietary risk assessment.

2. Bridging studies

Data from bridging (or reduced use) studies can be used to establish a relationship among residues from field trials conducted at the maximum application scenario (e.g., maximum application rate, highest application frequency and shortest PHI) and residues expected at the range of more typical rates. This type of study is intended to "bridge" pesticide residue concentrations between maximum application rates used to determine MRLs and the range of more typical rates at which the pesticide is actually applied. Generally, bridging studies consist of one or more field trials using several different application rates. The applications should occur at the same location and at the same time. They are used to establish the relationship between application rate and resulting residue level. This information, together with use information on what fraction of the crop is treated at each rate, permits the Agency to refine its estimates of exposure by incorporating residues resulting from the full range of application rates in its probabilistic assessments. This information, together with information on what fraction of the crop is treated at what rate, could be used to produce a distribution of residue values for use in a probabilistic assessment. Bridging studies and related usage information will influence the dietary risk assessment most when there are large differences between the maximum and typical application rates, and when a large percentage of the applications occur at less than the maximum rate.

3. Residue decline studies

Similar to data from "bridging studies", residue decline data refer to data that can be used to establish a relationship between residue levels at the time of application (or at the label PHI) and residue levels at the range of typical harvest times. These studies recognize that not all crops are harvested at the labeled minimum PHI and are used to establish the relationship between the time of harvest (relative to the last pesticide application) and the level or amount of residues found on the commodity. Because pesticides degrade and dissipate at different rates over time, it cannot be assumed that this relationship is linear,

e.g., that doubling the PHI would result in half the residue. In a residue decline study, samples from a single field trial are collected at multiple PHIs and analyzed to determine rates of residue dissipation. A minimum of three intervals is recommended, although at least five are preferable. This information, together with use-related information on what fraction of the crop is harvested at each interval, would permit the Agency to refine its estimates of exposure by incorporating the full range of PHIs. This kind of information is most useful when there are large differences between the minimum labelled and typical PHIs and when these pesticidal compounds are relatively short-lived.

4. Residue degradation studies

Residue degradation is a concept that is similar to residue decline, except residue *decline* is considered to occur between pesticide application and harvest while residue *degradation* is considered to be a post-harvest process (i.e., occurring between harvest and consumer purchase). This information may be particularly useful when a substantial period of time elapses subsequent to harvest but prior to consumption if, for example, extended transportation or storage times are involved.

III. Cooking/processing studies

Cooking and processing data permit better estimates of pesticide exposure by incorporating information on actual consumer and industry food preparation practices, such as washing, peeling and various cooking methods.

The Agency recognizes that home processing (including washing, peeling, cooking, etc.) can significantly reduce exposure to pesticides. For example, potatoes would probably be cooked prior to consumption and oranges and bananas would be peeled. If information is available on how these practices affect residue levels in the consumed item, the Agency is willing to consider data that quantify these reductions. In a home processing/cooking study, residue measurements in the raw agricultural commodity are made prior to cooking/washing/peeling and again after cooking/washing/peeling. This reduction factor can then be incorporated into the risk assessment if there is additional information concerning the prevalence of these practices or if the relevant food form is reported in the USDA's Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII) (e.g., peeled orange; raw potato vs. baked potato vs. fried potato). These U.S. consumption data are considered to accurately reflect the eating habits of Canadians and are part of the DEEM database used to calculate residue exposures from the various foods consumed.

Information on the effects of commercial food processing on pesticide residues can also be considered by the PMRA in its risk assessment process. In commercial processing studies, samples are collected from at least two points in the processing procedures (e.g., before processing/cooking, after washing, after peeling, at the end of processing, etc.) and a processing factor (typically a large reduction) is calculated. The processing practices used in the study should reflect typical commercial practices (e.g., whether the raw agricultural commodity is typically washed, peeled, cooked or otherwise treated before

canning, freezing, drying or other types of processing) and the PMRA's risk assessment should reflect how prevalent these practices are and whether these practices represent the industry as a whole or their variation by region. Ideally, for comparison purposes, residue data would be available to compare residues on commodities at various stages of processing, as they come into the plant, after washing, and after peeling or cooking.

IV. Market basket data

Market basket data are intended to characterize the difference between the level of residue that is found on commodities in the field and the residues that remain at the time of purchase by the consumer. Market basket surveys use statistically defined sampling procedures designed to produce residue data that can be directly used in a probabilistic assessment. Generally, samples are collected at the point of sale to the consumer (e.g., supermarkets or convenience stores).

Samples may be prepared for consumption (e.g., peeled or washed) and generally follow the USDA's PDP sample preparation protocol (see the USDA web site: <http://www.ams.usda.gov/science/pdp/Labop03.pdf> for the preparation protocol for a variety of fruits, vegetables, and grains). These types of data are particularly useful in characterizing the actual residues on commodities that are typically consumed fresh as a single serving, for example, apples, oranges and tomatoes.

V. Residue degradation studies

Similar to residue decline studies (see below), residue degradation studies seek to improve the PMRA's assessment of exposures. The PMRA recognizes, for example, that some crops such as apples and potatoes can be typically stored for relatively long periods of time after harvest and before purchase by the consumer. Other items (e.g., tomatoes and bananas) may be typically picked green for ease of transport; of necessity, many days can, therefore, pass between harvest and consumption. Residue degradation studies are designed to characterize the decreasing amounts of pesticide residues over time on commodities *during storage or transportation* (in contrast to residue decline studies that seek to characterize the decreasing concentration of residues between pesticide application and harvest); residue degradation studies incorporate aspects of both residue decline and processing studies. In a residue degradation study, samples are collected before storage or transportation begins and at different points in the "process" that correspond to times that consumers may purchase the food.

VI. Bridging and residue decline studies

Bridging and residue decline data can be useful in that they permit the PMRA to incorporate a range of residues resulting from various application rates or PHIs that are used in actual practice. This section discusses some of the specific issues that are associated with these studies. The PMRA notes, importantly, that this information is

valuable and can be used only when PDP or other monitoring data (USDA Agricultural Research Service, USFDA, and/or the Canadian Food Inspection Agency (CFIA) and Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC)) are not available. If PDP or other monitoring data are available, this monitoring information will generally supercede data resulting from bridging or residue decline studies.

A. Purpose, recommended location, and number of field trials

For bridging (or reduced-use) studies, side-by-side field trials should be designed to compare residues resulting from maximum label conditions (i.e., those conditions used to derive an MRL) to the range of more typical application rates. Similarly, residue decline studies should be designed to compare residues resulting from harvest at the minimum label PHI (i.e., those conditions used to derive an MRL) to the range of more typical PHI. Generally, such comparative data should be obtained from between one and three field trials depending on the number of recommended field trials established in the Residue Chemistry Guidelines—see Tables in the PMRA's *Residue Chemistry Guidelines*, DIR98-02, for this and other basic information on the conduct of field trials (PMRA 1998).

Specifically, the minimum number of field trials recommended for the residue decline studies is as follows:

Number of residue field trials recommended by the PMRA's guidelines for MRL-setting purposes	Recommended minimum number and location of sites for side-by-side field trials to establish bridging or residue decline data	
	Recommended number	Recommended region(s)
more than 12 trials	3 sites	1 in region with largest production of the commodity 1 in region with second largest production 1 in region in which largest HAFT was found ¹
6 to 12 trials	2 sites	1 in region with largest production of the commodity 1 in region in which largest HAFT was found ²
3 to 5 trials	1 site	1 in region with largest production of the commodity

¹ HAFT refers to the highest average field trial. If no HAFT has previously been determined (as, for example, with a new chemical or new use of an old chemical), this trial should instead be performed in the region with the largest production.

² If this coincides with the region with the largest production or no HAFT has been determined (e.g., for a new chemical or new use of an old chemical), this trial should instead be performed in the region with the second largest production.

Data establishing relationships between residues and application rates or PHIs should be derived from field trials conducted at the same site and at the same time because of the potential impact of environmental conditions and variability in study conduct on results. Therefore, only data from controlled field trials specifically designed and collected to monitor the effects of application rate or PHI on residues can generally be used. As an

valuable and can be used only when PDP or other monitoring data (USDA Agricultural Research Service, USDA, and/or the Canadian Food Inspection Agency (CFIA) and Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC)) are not available. If PDP or other monitoring data are available, this monitoring information will generally supersede data resulting from bridging or residue decline studies.

A. Purpose, recommended location, and number of field trials

For bridging (or reduced-use) studies, side-by-side field trials should be designed to compare residues resulting from maximum label conditions (i.e., those conditions used to derive an MRL) to the range of more typical application rates. Similarly, residue decline studies should be designed to compare residues resulting from harvest at the minimum label PHI (i.e., those conditions used to derive an MRL) to the range of more typical PHI. Generally, such comparative data should be obtained from between one and three field trials depending on the number of recommended field trials established in the Residue Chemistry Guidelines—see Tables in the PMRA's *Residue Chemistry Guidelines*, DIR98-02, for this and other basic information on the conduct of field trials (PMRA 1998).

Specifically, the minimum number of field trials recommended for the residue decline studies is as follows:

Number of residue field trials recommended by the PMRA's guidelines for MRL-setting purposes	Recommended minimum number and location of sites for side-by-side field trials to establish bridging or residue decline data	
	Recommended number	Recommended region(s)
more than 12 trials	3 sites	1 in region with largest production of the commodity 1 in region with second largest production 1 in region in which largest HAFI was found ¹
6 to 12 trials	2 sites	1 in region with largest production of the commodity 1 in region in which largest HAFI was found ²
3 to 5 trials	1 site	1 in region with largest production of the commodity

HAFI refers to the highest average field trial. If no HAFI has previously been determined (e.g., for example with a new chemical or new use of an old chemical), this trial should instead be performed in the region with the largest production.

If this coincides with the region with the largest production or no HAFI has been determined (e.g., for a new chemical or new use of an old chemical), this trial should instead be performed in the region with the second largest production.

Data establishing relationships between residues and application rates or PHIs should be derived from field trials conducted at the same site and at the same time because of the potential impact of environmental conditions and variability in study conduct on results. Therefore, only data from controlled field trials specifically designed and collected to monitor the effects of application rate or PHI on residues can generally be used. As an

example, it would generally NOT be appropriate to attempt to derive a relationship between application rate and resulting residues if data from one application rate were obtained from a field trial conducted in Ontario in 1992 and residues at another application rate were obtained from field trials conducted at the same location or elsewhere three years later. Similarly, it would generally NOT be appropriate to attempt to derive a relationship between PHI and resulting residues if data from different PHIs were obtained from field trials conducted at different locations or at different times. In all cases, data provided should include weather and precipitation records to enhance the evaluation of a study and its results.

B. Number of application rates or PHIs to be tested

1. Bridging studies

Since the purpose of the bridging (reduced-use) field trials is to compare (or "bridge") the residues resulting from the maximum application rate to those representing typical rate(s), one application rate in each field trial should be at the maximum label rate (i.e., that rate used to establish the MRL); residues at other rates will be compared to residues at this maximum rate to establish the relationship between application rate and resulting expected residue concentrations. At least two other (preferably lower) application rates should be selected (for a total of at least three rates) so that a relationship between application rate and residue level can be calculated and used. The registrant or other sponsor should ideally include in its field trials the maximum label rate, the minimum label rate, and at least one additional intermediate rate (preferably a "typical" rate or a rate mid-way between the maximum and minimum rates).

In some cases, when studies are to be conducted to determine the relationship between application rate and residue level, it may be preferable (particularly if less than limit of quantification (LOQ) residues are expected) for the registrant or other sponsor to use exaggerated rates in its bridging studies in an attempt to calculate a relationship between application rate and resulting residue level. For example, if minimal residues are expected at the maximum label rate, it may be advisable that the bridging study application rates consist of the full (1x) rate in addition to two other (exaggerated) rates (e.g., 2x and 3x) to ensure that quantifiable residues result.

2. Residue decline studies

Since the purpose of the residue decline trials is to develop a relationship between residue concentration and time, the data submitter should submit a sufficient number of residue measurements such that this relationship can be established over the time period of interest (i.e., the range of typical PHIs). Generally, this would involve measuring residues at at least three time intervals with five generally recommended. These times should be selected such that more residue measurements are made in the time period of the steepest residue declines such that a reliable relationship can be established.

In some cases when studies are to be conducted to determine the relationship between the time of harvest and residue level, it may be preferable (particularly if less than LOQ residues are expected) for the registrant or other sponsor to collect samples prior to the labeled PHI (especially if the decline curve is steep and residues at the PHI and beyond are not clearly in the range of reliable quantification). For example, if minimal residues are expected at the PHI, it may be advisable that the residue decline studies collect samples at time periods both before and following the label PHI to ensure that measurable residues are found and that quantifiable residues result.

C. Recommended sampling protocol

1. Number of composite samples to collect at each application rate or PHI

For each of the bridging study trials conducted, at least three independent samples should be obtained at each application rate. For example, if reduced use field trials are being conducted with three potential application rates (e.g., $\frac{1}{2}\times$, $\frac{3}{4}\times$, and $1\times$ (maximum label-permitted rate)), a total of at least nine composite samples (three at each rate) should be collected. Similarly, for each of the residue decline field trials, at least three composite samples should be obtained at each PHI, with samples collected at a minimum of three intervals (with at least five preferable).

For example, if residue decline field trials are being conducted with five potential PHIs (e.g., one, two, three, five and seven days), a total of at least fifteen composite samples (three at each PHI) should be collected at each trial. In addition, for both bridging study and residue decline field trials, control samples should be collected prior to any application of pesticide.

Furthermore, the test sponsor should demonstrate that reduced rates or increased PHIs result in quantitatively reduced residue levels and that the postulated mechanistic structure (e.g., a linear relationship between rate and residue level in the case of a bridging study or a first order decay in residue level with time in a residue decline study) is an adequate representation of reality. The purpose of this effort is to ensure, prior to using probabilistic techniques to refine exposure estimates, that differing application rates or PHIs do result in differing residue levels and that it is appropriate (for example) to postulate that either a linear relationship between application rate and residue level exists or that a residue decay is first-order with time. The Agency believes that if lower application rates or increased PHIs are not demonstrated to result in lower residue levels in crops, then incorporation of any purported resulting lower residues in a probabilistic assessment is not appropriate.

The consequence of this policy is as follows: the registrant or other test sponsor should ensure that a sufficient number of field trial samples are collected at each application rate or PHI, that the analytical method is sufficiently specific and precise, and that the results are sufficiently consistent such that the residue data generated by this exercise can be used in a Monte Carlo assessment. There is little point in conducting reduced-use or

residue decline field trials (for insertion into a probabilistic assessment) unless sufficient analytical data and sample collection resources are provided to demonstrate that reduced use rates or longer PHIs do result in quantitatively reduced residues. An illustration of the determination of the relationship between application rate or PHI and the resulting residue level is provided in Appendices I and II for bridging and residue decline data, respectively. It is this relationship that will be used to adjust the 1x residue levels (as determined in the MRL-setting field trials) to more typical actual application rates or the residues at the label minimum PHI to residues typical of the range of longer PHIs.

2. Single-serving vs. composite sampling

It is important that the bridging (reduced-use) study or residue decline field trials be directly comparable to the trials used to establish MRLs as it is this relationship that will be used to "adjust" the measured residues from the field trials used to establish MRLs. Thus, the sample sizes collected during the reduced-use field trials should be the same as those collected during the trials used to establish MRLs. Ordinarily, this means that the sample sizes should be the same as those indicated in the PMRA's Residue Chemistry Guidelines relating to conduct of field trials (see *Residue Chemistry Guidelines*, Section 9, Crop Field Trials).

Nevertheless, while the PMRA would prefer that *composite* samples be collected as part of reduced-use or residue decline field trials to retain comparability with earlier maximum rate/minimum PHI field trials conducted to support MRL decisions, the PMRA still has concerns (shared by the USEPA OPP, the UK's Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA), and WHO/FAO) about the effect compositing may have on variation in the measured units. When residue estimates are generated from maximum application rates and minimum PHIs (worst-case conditions), the PMRA believes that there is an adequate degree of compensating overestimation such that individual unit variation is not of concern. That is, due to the fact that composite field trial data do not take into account residue reduction due to home processing, cooking, and residue degradation during transportation/storage or the fact that few farmers apply at the maximum rate or minimum PHI, *composite* sample residues from field trials were viewed as adequate for assessing potential *single serving* residues for acute dietary analyses.

By incorporating the range of application rates and PHIs in a probabilistic scenario, the conservatism built into the use of worst-case field trial data is eroded and the PMRA may decide to compensate for this with statistically valid data on individual samples and/or unit-to-unit variation. That is, the methods described in this paper necessitate the use of composite samples to "adjust" the residues found in the original field trials conducted to establish the MRL. However, if the adjustment factors obtained from the bridging or residue decline studies are incorporated into the risk assessment, the PMRA would be concerned about the use of composite samples that potentially underestimate high-end residues in single-serving samples.

To account for and consider this in the risk assessment, the PMRA will thus evaluate chemical-specific considerations to determine whether the use of composite data from bridging or residue decline field trials is acceptable. This will include consideration of the systemic nature of the pesticide, application type and timing, and the stability of the pesticide (especially post-harvest and during precessing or cooking), as these factors influence the likelihood that data on composited samples at harvest may underestimate residues in single-serving sized samples at the time of consumption.

If examination of these and other factors leads the PMRA to determine that composited samples from reduced-rate field trials may underestimate risks to one or more subgroups, then other options would be pursued. These could include use of a "decomposing" procedure that would attempt to simulate single-serving samples. As indicated previously, the USDA PDP provides data that assists in adequately describing the relationship between residues in single-serving vs. composited samples. Alternatively, these could include: performing a single-serving sized Tier 4 market basket survey, reverting to an exposure assessment based only on maximum label conditions, or calculation of worst-case residues in a single-serving sized component by assuming all residues of the composite sample can be attributed to a component single-serving sized sample. If a registrant or other test sponsor has concerns about this issue, it may be beneficial for them to incorporate an investigation of composite vs. single-serving variability in their reduced-use field trials. Guidance for the conduct of such a study (which may be run as part of the reduced use field trials) can be provided.

The Agency recommends that registrants who wish to perform bridging or residue decline studies for use in acute dietary probabilistic assessments contact the Agency prior to initiation of these studies to ensure that the use of composite samples will not substantially underestimate residues in single-serving samples. The PMRA anticipates that for many non-systemic, surface-type residues that decay rapidly, composite samples from residue decline studies will be acceptable.

D. Generation of adjusted data for incorporation into the probabilistic analysis

For bridging field trials, once a determination is made that it is appropriate to adjust residue levels from maximum rate/minimum PHI field trials with information obtained from reduced-rate field trials, it becomes necessary to incorporate these data into a Monte Carlo analysis. The first step of this incorporation is to adjust the field trial data that would have been developed earlier for MRL-setting purposes to residues that would have been found had lower application rates been used. A key consideration is that the *variability* inherent in the multitude of MRL field trials be *retained* while at the same time the data are *adjusted* to account for lower application rates. This is best illustrated with the example provided in Appendix I. Here, a regression equation is developed from the reduced rate field trials and used to establish a relationship between relative residue and relative application rate. This equation is then used to adjust the original (MRL-determining) field trial residues.

Similarly for residue decline field trials, it is necessary to incorporate these residue decline data into a probabilistic analysis such that residue levels from maximum rate/minimum PHI field trials is adjusted using information obtained from the specially conducted residue decline field trials. Briefly, this involves mathematically adjusting (or normalizing) the residues found in the original field trials performed for MRL-setting purposes to appropriately account for residue decline with time and using the time-adjusted residue values in the appropriate proportions in the exposure and risk assessment. This is best illustrated with the example provided in Appendix II.

E. Incorporation of adjusted data into a probabilistic analysis

Once the field trial data have been adjusted to incorporate either the use of lower application rates (in the case of bridging studies) or the use of longer-than-label PHIs (in the case of residue decline studies), it is necessary that these residues be inserted into the probabilistic analyses such that the probabilistic analyses select these values in the appropriate proportions. This is illustrated in Appendices I and II, where the actual input values for the Monte Carlo analyses are derived for the case of bridging studies and residue decline studies, respectively.

F. Additional information

1. Incorporation of "less than limit of quantification" values into a regression relationship

In some instances, test sponsors may find that residues are "not detected" or, alternatively, are detected but at levels that are less than the LOQ. The question arises, then, if these values should be incorporated into the regression relationship and if so, in what manner. Ideally, the PMRA believes that only quantitative residue measurements should be used to establish a quantitative relationship between the application rate (or PHI) and the resulting residue concentration. Therefore, the sponsor should ensure, through proper selection of application rates (including exaggerated rates) and/or postapplication sampling times, that quantitatively measurable residues will result during these field trials. The sponsor is not limited to using the enforcement analytical methods, and the use of more specific and sensitive analytical methods, if available, is encouraged. Due to significant quantitative uncertainties, the PMRA will generally not incorporate less than LOQ measurements into its regression analyses (but see below).

Ordinarily (for residue decline field trials), this will mean repeated frequent sampling during the time period immediately following application (e.g., one, two, three, five and seven days) and less (if any) sampling during the later time periods. In many cases, this will mean that initial sampling will have to occur at time points prior to the label-specified minimum PHI (but note that these concentrations will only be used to establish a decay rate and will generally not be used directly as part of the risk assessment).

In the case of bridging studies, it may in some cases be useful to conduct the field trials at an exaggerated rate (e.g., 2×) such that all residue measurements will be at greater than LOQ levels and can be used in the regression analysis. Application rates, however, should not be excessively exaggerated (e.g., no more than 5×) since doing so may fundamentally alter decay parameters and processes and this should not be used to compensate for a generally inadequate analytical method.

This limitation is not expected to present a serious impediment to widespread use of the method: if non-quantitative residues are found at a 5× exaggerated rate then the risk assessment would generally be conducted by assuming residues are present at 1/10 the LOQ and it is unlikely that the tested commodities would be a significant risk driver or that a data submitter would have found it necessary to conduct bridging or residue decline field trials in the first place. Again, the residue values obtained from any shorter-than-label-PHI or exaggerated rate level will generally not be used directly in the risk assessment, but will only be used to establish the appropriate decay parameters or proportionate application rate factors.

The purpose of the policy guidance recommendation that measurements below the LOQ not be used in quantitative regression analysis in determining the effect application rate (or PHI) has on residue levels is to encourage the use of exaggerated rates, such that residue measurements can be adequately quantified. The PMRA will nevertheless consider and evaluate the data generated from field trials in which below detection limit (BDL) or below quantification limit (BQL) measurements are obtained. As always, the PMRA reviewer can use his or her judgement and conclude that incorporation of BQL or BDL measurements into quantitative estimates of this relationship is appropriate, depending on the specifics of the case. In these situations, the PMRA will probably investigate the robustness of the regression analysis by performing a sensitivity analysis of the regression relationship. That is, the sensitivity of the final estimated relationship to assumptions regarding the value associated with the BQL or BDL can be assessed to determine if incorporation of BQL or BDL measurement might significantly affect the outcome of the study or assessment.²

The PMRA, however, believes that the concern about a potential preponderance of BQL or BDL values when field trials are conducted at 1× and lower rates is misplaced. BDL and BQL values generally do not significantly affect PMRA dietary risk estimates and it is doubtful that bridging or residue decline studies would be conducted on crops for which BQL or BDL residues are expected.

² In any case, if it is determined that it is appropriate to incorporate BQL limits into a quantitative regression relationship, then it is important that the actual estimated value (and not a default value of one-half LOQ) be incorporated.

2. Extrapolation of results between similar crops

Extrapolation of data between similar crops may be allowed on a case-by-case basis, considering similar cultural practices and application patterns. At a minimum, the PMRA would expect that the crop grouping system used in establishing MRLs (Section 15, *Residue Chemistry Guidelines*) would be extended to bridging/residue decline studies. That is, studies conducted on three representative crops (as listed in the RCGs, Section 15) within a crop group could be readily extended to the entire crop group.³

3. Use of multiple linear regression techniques in the simultaneous adjustment of rate and residue decline data

The PMRA recognizes that in some cases it may be advantageous to simultaneously adjust maximum rate/minimum PHI field trial values for both typical lower-than-label application rates and typical longer-than-label PHIs. In these instances, the test sponsor should consider performing field trials in which both application rate and residue decline information is *simultaneously* collected. This information on both the effects of application rate and residue decline with time can then be combined and analyzed using multiple linear regression techniques and could be used to adjust the original field trial data for any combination of use rate and PHI. In fact, this information could also be used to mathematically "test out" a variety of rate-PHI combinations to determine which combinations are most advantageous in terms of minimizing risk (or maximizing risk reduction) consistent with prudent agricultural practices. Thus, from a resource standpoint, sponsors may want to consider performing field trials in which both application rate and PHI are varied simultaneously and use multiple linear regression to determine bridging factors (for application rate) and residue decline factors (for PHI).

4. Field trial requirements for pesticides with various chemical and/or physical forms

As noted in the RCGs (Section 9) the relationship between residue level and application rate may vary among chemical forms of the active ingredient (e.g., the acid, salt, and ester chemical forms of a given pesticide). A representative of each major chemical form of the active ingredient should be compared for several representative crops to determine if there is an effect of chemical form on the relationship between application rate and residue level. The relationship may also vary among formulation classes (and other aspects of the use pattern associated with the application of these formulations), for example, emulsifiable concentrates (EC), wettable powders (WP), granulars (G), dusts (D), or microencapsulated (Mcap) formulations. The PMRA has divided these into

³ As additional data from these bridging/residue decline trials are provided to and analyzed by the PMRA and the PMRA is able to further investigate the putative similarities and differences that exist among and between crop groups, more guidance on extrapolation to additional crop groups or classifications may be possible.

groups of formulation classes based on potential differences in the residue/rate relationship:

- Solid formulations not diluted (e.g., D or G);
- Formulations diluted with water (e.g., WP or EC);
- Formulations diluted with oil/organic solvents (e.g., EC or invert emulsions);
- Microencapsulates or time-release granules.

The residue decline trials should be conducted in separate locations, as described in this document, for a major chemical or physical form in each formulation class group listed above. The Agency will consider arguments for lesser numbers of trials depending on market share. If any registrant or interested party is uncertain about translating residue data from one formulation to another, these concerns should be raised with the Agency prior to initiation of field trials.

List of abbreviations

AAFC	Agriculture and Agri-food Canada
a.i.	active ingredient
BC	British Columbia
BDL	below detection limit
BQL	below quantification limit
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
CFR	Code of Federal Regulations
CSFII	Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (USDA)
D	dust
DEEM™	Dietary Exposure Evaluation Model
DEFRA	Department for Environment, Food and Rural Affairs
DRA	dietary risk assessment
EC	emulsifiable concentrates
FAO	Food and Agriculture Organization
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act
FDR	Food and Drug Regulations
FDA	<i>Food and Drugs Act</i>
FR	Federal Register
FQPA	<i>Food Quality Protection Act</i> (1996)
G	granulars
ha	hectare
HAFT	highest average field trial
HED	Health Effects Division (Office of Pesticide Programs)
kg	kilogram
LOD	limit of detection
LOQ	limit of quantification
Mcap	microencapsulated
MOR	magnitude of residue
MRL	maximum residue limit
NAFTA	North American Free Trade Agreement
ON	Ontario
OPP	Office of Pesticide Programs (USEPA)
OPPTS	Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances (USEPA)
PDP	Pesticide Data Program (USDA)
PHI	pre-harvest interval
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
RCG	<i>Residue Chemistry Guidelines</i>
SAP	Scientific Advisory Panel (FIFRA)
SOP	Standard Operating Procedure
UK	United Kingdom
USDA	United States Department of Agriculture
USEPA	United States Environmental Protection Agency
USFDA	United States Food and Drug Agency
WHO	World Health Organization

WP	wettable powders
%CT	percent of crop treated

References

PMRA, Health Canada, 1998. Regulatory Directive DIR98-02, *Residue Chemistry Guidelines*, 1998.

<http://hwcweb.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/english/pubs/dir-e.html>

USEPA 1998a. *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*; draft document. November 4, 1998.

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/p29665.htm> (63 FR 59780).

USEPA 1999a. *Data for Refining Anticipated Residue Estimates used in Dietary Risk Assessments for Organophosphate Pesticide*; draft document. March 26, 1999.

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/April/Day-07/6033.pdf> (64 FR 16967).

USEPA 1999b. *Guidance for the Conduct of Bridging Studies for Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment*; draft document. July 29, 1999.

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/August/Day-04/p20042.htm> (64 FR 42372).

USEPA 1999c. *Guidance for the Conduct of Residue Decline Studies for Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment*; draft document. July 29, 1999.

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/August/Day-04/p20042.htm> (64 FR 42372).

USEPA 1999d. Memorandum from Margaret Stasikowski, Director Health Effects Division to Health Effects Division Staff. *Classification of Food Forms With Respect to Level of Blending*. HED Standard Operating Procedure 99.6 (8/20/99); August 20, 1999.

USEPA 1999e. *The Role of Use-Related Information in Pesticide Risk Assessment and Risk Management*; draft document. June 29, 1999.

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/July/Day-14/p17318.htm> (64 FR 37977).

Appendix I Example analysis of bridging data and generation of appropriately weighted input residue file for probabilistic analysis

Introduction

In an attempt to refine residue estimates as part of a probabilistic assessment, a registrant has conducted two reduced-use field trials with bell peppers. One side-by-side crop trial was conducted in British Columbia (BC) while the other was conducted in Ontario (ON). The label permits application rates from 1.0 to 2.0 kg a.i./ha applied three days prior to harvest. Each of the two reduced-use field trials were conducted at 2.0 kg a.i./ha, 1.5 kg a.i./ha, and 1.0 kg a.i./ha (these represent relative application rates of 1.0x, 0.75x, and 0.5x, respectively) with three composite samples (24 individual items per composite) collected at each rate from each trial (with a three-day pre-harvest interval or PHI). A total of 18 composite samples were analyzed.

Data obtained by the PMRA indicate that 25% of the Canadian bell pepper crop is treated with the pesticide of interest. Of the bell pepper crop that is treated, 20% is treated at the 1.0 kg a.i./ha rate, 50% is treated at the 1.5 kg a.i./ha rate, and 30% is treated at the 2.0 kg a.i./ha rate.

The results from the registrant's two reduced-use field trials are as follows:

Rate (kg a.i./ha)	Residue Level (ppm)
British Columbia	
2	0.2, 1.4, 1.3
1.5	0.9, 1.0, 0.7
1	0.6, 0.7, 0.6
Ontario	
2	1.1, 1.3, 1.6
1.5	0.9, 1.0, 1.3
1	0.6, 0.7, 0.9

Appendix I Example analysis of bridging data and generation of appropriately weighted input residue file for probabilistic analysis

Introduction

In an attempt to refine residue estimates as part of a probabilistic assessment, a registrant has conducted two reduced-use field trials with bell peppers. One side by-side crop trial was conducted in British Columbia (BC) while the other was conducted in Ontario (ON). The label permits application rates from 1.0 to 2.0 kg a.i./ha applied three days prior to harvest. Each of the two reduced-use field trials were conducted at 2.0 kg a.i./ha, 1.5 kg a.i./ha, and 1.0 kg a.i./ha (these represent relative application rates of 1.0x, 0.75x, and 0.5x, respectively) with three composite samples (24 individual items per composite) collected at each rate from each trial (with a three-day pre-harvest interval or PHI). A total of 18 composite samples were analyzed.

Data obtained by the PMRA indicate that 25% of the Canadian bell pepper crop is treated with the pesticide of interest. Of the bell pepper crop that is treated, 20% is treated at the 1.0 kg a.i./ha rate, 50% is treated at the 1.5 kg a.i./ha rate, and 30% is treated at the 2.0 kg a.i./ha rate.

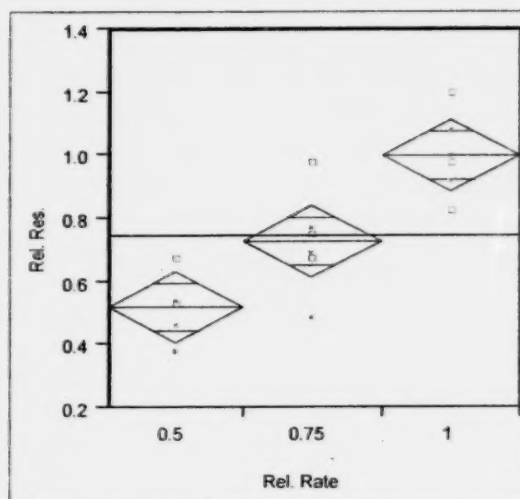
The results from the registrant's two reduced-use field trials are as follows:

Rate (kg a.i./ha)	Residue Level (ppm)
British Columbia	
2	0.2, 1.4, 1.3
1.5	0.9, 1.0, 0.7
1	0.6, 0.7, 0.6
Ontario	
2	1.1, 1.3, 1.6
1.5	0.9, 1.0, 1.3
1	0.6, 0.7, 0.9

Step 1

Given the results of the field trials presented in above, the PMRA would conduct exploratory data analyses to ensure that there are not systematic differences between the residue results from each of the two locations. This would include tests for homogeneity of variance to verify that the assumptions for linear regression are satisfied⁴.

A plot of relative application rate vs. relative residue level is shown to the right. Specifically, the relative residue level (i.e., residue concentration at any given application rate divided by the average residue at that trial's 1× rate) is plotted against relative application rate (i.e., the application rate divided by the maximum application rate). We would note that there is no indication of *systematic differences* between residues generated in the BC trials and residues generated in the ON trials (as indicated by Xs and boxes, respectively)⁵. We note that there appears to be a trend (as expected) toward increasing residues with increasing application rate.



⁴ Prior to performing any linear regression to develop a quantitative relationship between relative residue and relative application rate, it would be necessary to verify that the variances do not differ significantly among treatment rates and trials (i.e., to test for homogeneity of variance). Although not specifically illustrated here, Bartlett's and Levine's test for determining homogeneity of variance are among several tests that can be performed. These are more fully described in the USEPA's publication *Guidance for Data Quality Assessments: Practical Methods for Data Analysis* (USEPA 1998). This determination is a prerequisite to performing a valid linear regression (i.e., linear regression assumes that variances are equal).

⁵ If the rate of residue increase is significantly impacted by location, then alternatives could include use of the smaller slope for all locations or use of each regional-specific relationship in a proportion appropriate for the percent of the crop that is produced there.

Step 2

Given the results of the field trials presented in the introduction and the results of the preliminary analyses in STEPS 1 and 2, the PMRA would verify that data from the reduced-use field trial studies can be legitimately combined. This would be done by conducting a linear regression and analysis of variance (ANOVA) with the following equation:

$$C_{rel} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \epsilon$$

where C_{rel} is the relative pesticide concentration (compared to the 1× rate) β_0 is the y-intercept, β_1 is the slope (and represents the increase in the relative concentration given an increase in the relative application), β_2 is the coefficient of the indicator variable “STATE” (a 0-1 variable signifying location—either BC (0) or ON (1)), β_3 is the coefficient for the interaction term, and ϵ is the error term. The linear regression results for the sample data are shown in the “Analysis of Variance” and “Parameter Estimates” blocks to the right.

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	3	0.72037222	0.240124	16.5490
Error	14	0.20313889	0.014510	Prob>F
C Total	17	0.92351111		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.1116667	0.152896	0.73	0.4772
Rel. Rate	0.9	0.196706	4.58	0.0004
STATE	-0.163889	0.216227	-0.76	0.4611
Rel. Rat*STATE	0.1266667	0.278184	0.46	0.6559

To determine if the two regressions differ, the null hypothesis that $\beta_2 = \beta_3 = 0$ is tested against the alternative that β_2 and β_3 are not both equal to 0. This is appropriately performed by using the *partial F test*. The calculation is as follows:

$$F^* = \frac{0.0213 + 0.00301}{2} + \frac{0.2031}{18-4} = 0.838$$

To control alpha at 0.05 (for example), we require $F(0.95, 2, 14) = 3.7$. Since $F = 3.7 > F^* = 0.838$, there is no reason to conclude that the two

regression functions are different (this can also be done with a Sequential (Type 1) test shown in the box labeled “Sequential

Sequential (Type 1) Tests

Source	Nparm	DF	Seq SS	F Ratio	Prob>F
Rel. Rate	1	1	0.69600833	47.9678	<.0001
STATE	1	1	0.02135556	1.4718	0.2451
Rel. Rate*STATE	1	1	0.00300833	0.2073	0.6559

(Type 1) Tests” below. This analysis indicates that relative residues **do** increase with increasing application rate, but that the relative rate of residue increase is **not** significantly impacted by the

location.⁶ Thus, the regression analysis can be performed legitimately after removing the location (β_2) and interaction (β_3) terms and, in effect, adopting a single (uniform) value for the relative rate of increase in residue concentration.

Step 3

In STEP 2, it was found that the location and interaction terms (β_2 and β_3 in the regression equation) were not significant and could be eliminated from the regression equation. Given this result, the regression equation would be re-written as follows:

$$C_{rel} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \epsilon$$

Summary of Fit

RSquare	0.753655
RSquare Adj	0.738258
Root Mean Square Error	0.119243
Mean of Response	0.752222
Observations (or Sum Wgts)	18

Note from the "Parameter Estimates" block for this new regression formula that the "t-ratio" for Rel Rate (β_1) is significant ($p < 0.0001$) which confirms that residues do increase with increasing relative application rate. Importantly, the parameter estimate for Rel. Rate (β_1) is 0.9633. This is the estimate for the relative increase in residue that will later be used to adjust the residues obtained from the field trial data. From the F-ratio of 0.1781 in the "Lack of Fit" block ($p = 0.6790$), there is no reason to conclude that the linear model does not adequately describe the data.

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.0297222	0.107024	0.28	0.7848
Rel. Rate	0.9633333	0.13769	7.00	<.0001

Lack of Fit

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Lack of Fit	1	0.00266944	0.002669	0.1781
Pure Error	15	0.22483333	0.014989	Prob>F
Total Error	16	0.22750278		0.6790
				Max RSq
				0.7565

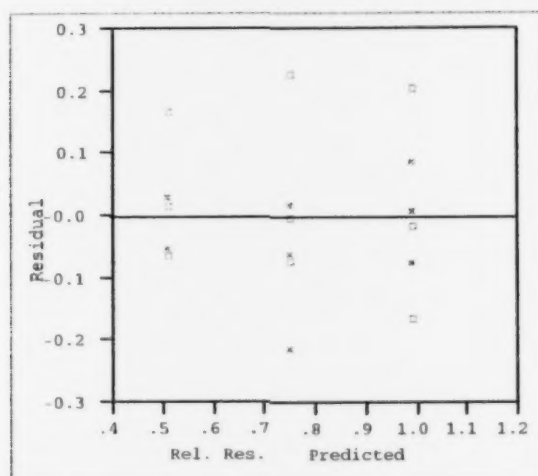
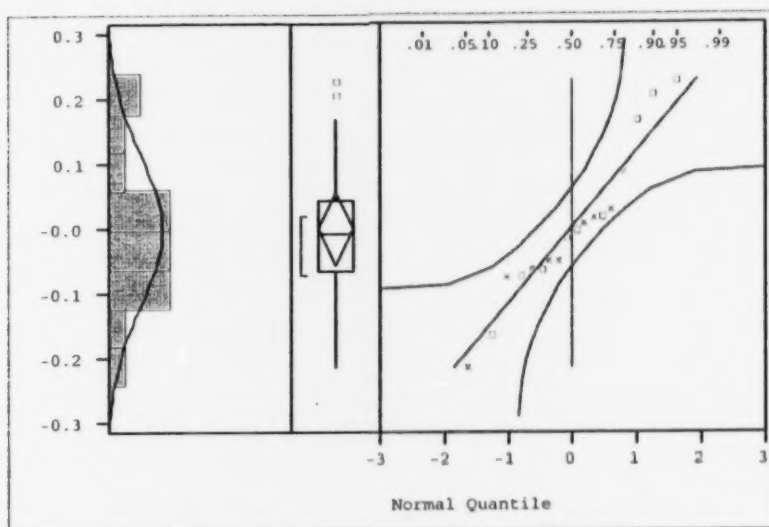
At this point, the PMRA would examine graphical plots of the residuals against either the fitted values or the application rate predictor variable to confirm that no patterns were evident. The PMRA would also produce a normal plot and a box plot of the residuals to verify that the residuals had an approximately normal distribution (see Figure A.1.1). All of these plots should support the appropriateness of the regression model for the data.

⁶ Again, if the rate of residue increase is significantly impacted by location, then alternatives could include use of the smaller slope for all locations or use of each regional-specific relationship in a proportion appropriate for the percentage of crop that is produced there.

Note that if the t-ratio for Rel. Rate from the "Parameter Estimates" block (or in this case the equivalent F-ratio from the "Analysis of Variance" Block) was not significant, the PMRA could conclude that there is no statistically

significant relationship between relative residue level and application rate. In this situation, the residue data provided by this study might *not* be used and the probabilistic analysis conducted by the PMRA could revert to using the residue data obtained from the maximum rate and minimum PHI bell pepper field trials originally developed to establish the MRL. Information on "typical" application rates might not be quantitatively incorporated. A similar conclusion could be reached if the F-ratio in the "Lack of Fit" block was significant: in this case, the PMRA could conclude from these data that there was sufficient evidence against the hypothesis of a linear relationship between application rate and residue level and that it would be inappropriate to incorporate this information into a probabilistic analysis, and alternative means of analysis should be pursued.

Analysis of Variance				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.69600833	0.696008	48.9494
Error	16	0.22750278	0.014219	Prob>F
C Total	17	0.92351111		<.0001



Test for Normality	
Shapiro-Wilk W Test	
W	Prob<W
0.937965	0.2719

Figure A.1.1 Graphical plots of bridging study data analysis

Step 4

Initially, a total of five maximum rate/minimum PHI field trials was performed to establish MRLs; during these trials, a total of 10 composite bell pepper samples (i.e., two per trial) was collected and analyzed⁷. As per PMRA guidelines (RCGs), the trials were conducted in the appropriate geographic regions and in the appropriate numbers such that they are adequately representative of national production. The results were as follows:

Trial	Residue Level (ppm)
1	1.8, 1.4
2	0.8, 1.2
3	1.8, 1.6
4	1.4, 1.5
5	1.4, 1.8

As a result of the newly submitted reduced-use field trials, the Agency has determined (see "Parameter Estimates" block in STEP 3) that the appropriate relationship between relative residue levels and relative application rate is as follows:

$$C_{rel} = 0.030 + 0.963 \times \text{relative application rate} + e$$

This is the relationship that would be used to adjust the results from the ten composite samples from the five maximum rate/minimum PHI field trials conducted earlier to establish MRLs (and listed above) to the results that would be expected to occur at the range of more typical application rates. As an example, if one of the maximum rate/minimum PHI residue values from a 1× application rate of 2 kg a.i./ha was 1.8 ppm (as in Trial 1 above), this value would be adjusted to a 1.5 kg a.i./ha (0.75×) rate by multiplying the 1.8 ppm value by 0.963 × 0.75 and adding 0.030. This would produce an adjusted residue value of 1.33 ppm. Each of the ten maximum rate/minimum PHI 1× values would be adjusted in this manner to yield a collection of ten residue values appropriate for a 0.75× rate. A similar operation would be used to adjust the same ten maximum rate residue values to a 0.5× (or 1.0 kg a.i./ha rate (which in the case of the 1.8 ppm value would produce an adjusted residue level of 0.90 ppm). In this manner, the PMRA would develop from the 10 composite samples originally collected for MRL-setting purposes, a series of ten comparable residue values that would reflect expected residues at a 0.75× rate as

⁷ This is provided for demonstrative purposes only. PMRA Guidelines (RCGs) actually recommend eight crop field trials for bell peppers and a minimum of 16 samples; therefore it is unlikely that 10 composite bell pepper samples from five field trials would be adequate for use in a probabilistic risk assessment. The five field trials cited here are for illustrative purposes only.

Step 4

Initially, a total of five maximum rate/minimum PHI field trials was performed to establish MRLs; during these trials, a total of 10 composite bell pepper samples (i.e., two per trial) was collected and analyzed⁷. As per PMRA guidelines (RCGs), the trials were conducted in the appropriate geographic regions and in the appropriate numbers such that they are adequately representative of national production. The results were as follows:

Trial	Residue Level (ppm)
1	1.8, 1.4
2	0.8, 1.2
3	1.8, 1.6
4	1.4, 1.5
5	1.4, 1.8

As a result of the newly submitted reduced-use field trials, the Agency has determined (see "Parameter Estimates" block in STEP 3) that the appropriate relationship between relative residue levels and relative application rate is as follows:

$$C_{rel} = 0.030 + 0.963 \times \text{relative application rate} + \epsilon$$

This is the relationship that would be used to adjust the results from the ten composite samples from the five maximum rate/minimum PHI field trials conducted earlier to establish MRLs (and listed above) to the results that would be expected to occur at the range of more typical application rates. As an example, if one of the maximum rate/minimum PHI residue values from a 1× application rate of 2 kg a.i./ha was 1.8 ppm (as in Trial 1 above), this value would be adjusted to a 1.5 kg a.i./ha (0.75×) rate by multiplying the 1.8 ppm value by 0.963×0.75 and adding 0.030. This would produce an adjusted residue value of 1.33 ppm. Each of the ten maximum rate/minimum PHI 1× values would be adjusted in this manner to yield a collection of ten residue values appropriate for a 0.75× rate. A similar operation would be used to adjust the same ten maximum rate residue values to a 0.5× (or 1.0 kg a.i./ha rate (which in the case of the 1.8 ppm value would produce an adjusted residue level of 0.90 ppm). In this manner, the PMRA would develop from the 10 composite samples originally collected for MRL-setting purposes, a series of ten comparable residue values that would reflect expected residues at a 0.75× rate as

⁷ This is provided for demonstrative purposes only. PMRA Guidelines (RCGs) actually recommend eight crop field trials for bell peppers and a minimum of 16 samples; therefore it is unlikely that 10 composite bell pepper samples from five field trials would be adequate for use in a probabilistic risk assessment. The five field trials cited here are for illustrative purposes only.

well as a series of ten residue values reflective of expected residues at the 0.5× rate. These are illustrated below for the sample data:

Trial	Residue levels (ppm)	Adjusted residue levels (ppm)	
	1×	0.75×	0.5×
1	1.8, 1.4	1.33, 1.04	0.90, 0.70
2	0.8, 1.2	0.60, 0.89	0.41, 0.60
3	1.8, 1.6	1.33, 1.18	0.89, 0.80
4	1.4, 1.5	1.04, 1.11	0.70, 0.75
5	1.4, 1.8	1.04, 1.33	0.70, 0.89

Using the series of adjusted residue values that correspond to those application rates for which use data exist, it now becomes necessary to insert these values (*in the appropriate proportions*) into a probabilistic assessment. It is critical, for example, that if only 6% of the crop is treated at the maximum rate, that there only be a 6% probability of selecting a residue value that reflects this rate.

The Agency has determined from available use data that only 25% of the bell pepper crop is treated with the pesticide of interest (as originally stated in the introductory section to this example). Of those bell peppers that are treated, 20% are treated at the 1.0 kg a.i./ha rate, 50% are treated at the 1.5 kg a.i./ha rate, and 30% are treated at the 2.0 kg a.i./ha rate (these represent the 0.5×, 0.75×, and 1× rates, respectively). Thus, the maximum rate/minimum PHI field trial data conducted earlier for MRL-setting purposes will be adjusted to account for the lower residue levels (*as determined in STEP 3 and repeated in STEP 4*) in the appropriate proportions (*as determined by percent crop treated and treatment rate data presented in the introductory section to this example*). Given this information, 20%, 50%, and 30% of the treated commodity input file to any Monte Carlo analysis would be required to contain data representative of the 1-, 1.5-, and 2- kg a.i./ha treatment rates, respectively. In addition, the Monte Carlo file should be constructed such that there is only a 25% probability of selecting a treated commodity (and thus a 75% probability of selecting an untreated commodity with consequent residue levels of zero).

To do this, the ten original residue values representing the 1× rate from the maximum rate/minimum PHI MRL field trials would each be entered into the Monte Carlo file three times, the ten adjusted residue values representing the 0.75× rate would each be entered five times, and the ten adjusted residue values representing the 0.5× rate would each be entered twice in order to provide the appropriate 3:5:2 ratio for the 1×, 0.75×, and 0.5× application rates⁸. This would

⁸ Alternatively (and equivalently), these residue values could be inserted into four separate files (one each representing values of 0 (for untreated), 1×, 0.75×, and 0.5× relative application rates) with associated probabilities of 75%, 7.5%, 12.5%, and 5%, respectively.

produce a file with a total of 100 positive residue values and would represent the number of "non-zeroes" in the file. To incorporate the untreated fraction of the commodity (i.e., that portion with residue values of true zero), 300 "zero" values would also be entered. Thus, there would be a total of 400 potential zero or non-zero residue levels from which to select, of which 300 (or 75%) represent zero for the untreated commodities, and 100 (or 25%) represent treated commodities in proportions appropriate to reflect the 3:5:2 ratios for the 2.0, 1.5, and 1.0 kg a.i./ha treatment rates, respectively.

The results of this analysis are shown in the table on the following page with exposures (as estimated by DEEM™ software) shown for the general Canadian population and children one to six at the 99.9th, 99th, and 95th percentiles for consumers only.

Method	DEEM-estimated exposure (consumers only) mg/kg/day (relative exposure ^a)					
	General Canadian population			Children one to six		
	99.9 th	99 th	95 th	99.9 th	99 th	95 th
Assuming treatment at 1× rate of treated crop	0.0229 (1.00)	0.00830 (1.00)	0.00089 (1.00)	0.02986 (1.00)	0.01437 (1.00)	0.00233 (1.00)
Probabilistic treatment of distribution of treatment rates (1×, 0.75× and 0.5×)	0.01843 (0.81)	0.00638 (0.77)	0.00067 (0.75)	0.02484 (0.83)	0.01116 (0.77)	0.001807 (0.77)

^a Expressed relative to estimated exposure assuming all applications occur at label-maximum rate.

As can be seen in the above table, the probabilistic use of a full distribution of treatment rates (i.e., 1×, 0.75×, and 0.5×) results in lower estimated exposures than would be calculated assuming that all application rates occur exclusively at the label rate. At the 99.9th percentile for the general Canadian population, for example, the probabilistic treatment of application rates, results in an estimated exposure at the 99.9th percentile that is only 81% of that exposure that would have been estimated without this probabilistic treatment. For children aged one to six, the corresponding percentage is 83%. Thus, the incorporation of a distribution of treatment rates into the exposure and risk assessment can result in significantly reduced exposure estimates.

REFERENCE

USEPA 1998. *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*; EPA QA/G9 QA-97 Version. Office of Research and Development.
<http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf> (EPA/600/R-96/084)

well as a series of ten residue values reflective of expected residues at the 0.5× rate. These are illustrated below for the sample data:

Trial	Residue levels (ppm)	Adjusted residue levels (ppm)	
	1×	0.75×	0.5×
1	1.8, 1.4	1.33, 1.04	0.90, 0.70
2	0.8, 1.2	0.60, 0.89	0.41, 0.60
3	1.8, 1.6	1.33, 1.18	0.89, 0.80
4	1.4, 1.5	1.04, 1.11	0.70, 0.75
5	1.4, 1.8	1.04, 1.33	0.70, 0.89

Using the series of adjusted residue values that correspond to those application rates for which use data exist, it now becomes necessary to insert these values (*in the appropriate proportions*) into a probabilistic assessment. It is critical, for example, that if only 6% of the crop is treated at the maximum rate, that there only be a 6% probability of selecting a residue value that reflects this rate.

The Agency has determined from available use data that only 25% of the bell pepper crop is treated with the pesticide of interest (as originally stated in the introductory section to this example). Of those bell peppers that are treated, 20% are treated at the 1.0 kg a.i./ha rate, 50% are treated at the 1.5 kg a.i./ha rate, and 30% are treated at the 2.0 kg a.i./ha rate (these represent the 0.5×, 0.75×, and 1× rates, respectively). Thus, the maximum rate/minimum PHI field trial data conducted earlier for MRL-setting purposes will be adjusted to account for the lower residue levels (*as determined in STEP 3 and repeated in STEP 4*) in the appropriate proportions (*as determined by percent crop treated and treatment rate data presented in the introductory section to this example*). Given this information, 20%, 50%, and 30% of the treated commodity input file to any Monte Carlo analysis would be required to contain data representative of the 1-, 1.5-, and 2- kg a.i./ha treatment rates, respectively. In addition, the Monte Carlo file should be constructed such that there is only a 25% probability of selecting a treated commodity (and thus a 75% probability of selecting an untreated commodity with consequent residue levels of zero).

To do this, the ten original residue values representing the 1× rate from the maximum rate/minimum PHI MRL field trials would each be entered into the Monte Carlo file three times, the ten adjusted residue values representing the 0.75× rate would each be entered five times, and the ten adjusted residue values representing the 0.5× rate would each be entered twice in order to provide the appropriate 3:5:2 ratio for the 1×, 0.75×, and 0.5× application rates⁸. This would

⁸ Alternatively (and equivalently), these residue values could be inserted into four separate files (one each representing values of 0 (for untreated), 1×, 0.75×, and 0.5× relative application rates) with associated probabilities of 75%, 7.5%, 12.5%, and 5%, respectively.

produce a file with a total of 100 positive residue values and would represent the number of "non-zeroes" in the file. To incorporate the untreated fraction of the commodity (i.e., that portion with residue values of true zero), 300 "zero" values would also be entered. Thus, there would be a total of 400 potential zero or non-zero residue levels from which to select, of which 300 (or 75%) represent zero for the untreated commodities, and 100 (or 25%) represent treated commodities in proportions appropriate to reflect the 3:5:2 ratios for the 2.0, 1.5, and 1.0 kg a.i./ha treatment rates, respectively.

The results of this analysis are shown in the table on the following page with exposures (as estimated by DEEMTM software) shown for the general Canadian population and children one to six at the 99.9th, 99th, and 95th percentiles for consumers only.

Method	DEEM-estimated exposure (consumers only) mg/kg/day (relative exposure ^a)					
	General Canadian population			Children one to six		
	99.9 th	99 th	95 th	99.9 th	99 th	95 th
Assuming treatment at 1x rate of treated crop	0.0229 (1.00)	0.00830 (1.00)	0.00089 (1.00)	0.02986 (1.00)	0.01437 (1.00)	0.00233 (1.00)
Probabilistic treatment of distribution of treatment rates (1x, 0.75x and 0.5x)	0.01843 (0.81)	0.00638 (0.77)	0.00067 (0.75)	0.02484 (0.83)	0.01116 (0.77)	0.001807 (0.77)

^a Expressed relative to estimated exposure assuming all applications occur at label-maximum rate.

As can be seen in the above table, the probabilistic use of a full distribution of treatment rates (i.e., 1x, 0.75x, and 0.5x) results in lower estimated exposures than would be calculated assuming that all application rates occur exclusively at the label rate. At the 99.9th percentile for the general Canadian population, for example, the probabilistic treatment of application rates, results in an estimated exposure at the 99.9th percentile that is only 81% of that exposure that would have been estimated without this probabilistic treatment. For children aged one to six, the corresponding percentage is 83%. Thus, the incorporation of a distribution of treatment rates into the exposure and risk assessment can result in significantly reduced exposure estimates.

REFERENCE

USEPA 1998. *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*; EPA QA/G-9 QA-97 Version. Office of Research and Development.
<http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf> (EPA/600/R-96/084)

Appendix II Example analysis of residue decline data and generation of appropriately weighted input residue file for probabilistic analysis

Introduction

In an attempt to refine residue estimates as part of a probabilistic assessment, a registrant has conducted two field trials sampling bell peppers at various times following pesticide application. One side-by-side crop trial was conducted in BC while the other was conducted in ON. The label permits a pre-harvest interval (PHI) of three days. Samples were collected at one, two, three, five and seven days following application. Three composite samples (24 individual items per composite) were collected at each PHI from each trial. A total of 30 composite samples was analyzed.

PMRA data indicate that of the bell pepper crop that is treated, 20% is harvested three days following application (i.e., at the label PHI), 30% is harvested five days after application, and the remaining 50% is harvested 10 days following application. They have further estimated that only 25% of the bell pepper crop is treated.

The results from the registrant's two field trials are as follows:

PHI (day)	Residue level (ppm)
British Columbia	
1	3.1, 3.0, 2.7
2	2.8, 2.4, 2.3
3	2.5, 2.4, 2.1
5	2.1, 1.8, 1.7
7	1.7, 1.5, 1.3
Ontario	
1	5.9, 5.6, 5.2
2	5.5, 5.3, 4.8
3	4.7, 4.7, 4.1
5	4.0, 3.7, 3.5
7	3.2, 2.4, 2.7

Appendix II Example analysis of residue decline data and generation of appropriately weighted input residue file for probabilistic analysis

Introduction

In an attempt to refine residue estimates as part of a probabilistic assessment, a registrant has conducted two field trials sampling bell peppers at various times following pesticide application. One side-by-side crop trial was conducted in BC while the other was conducted in ON. The label permits a pre-harvest interval (PHI) of three days. Samples were collected at one, two, three, five and seven days following application. Three composite samples (24 individual items per composite) were collected at each PHI from each trial. A total of 30 composite samples was analyzed.

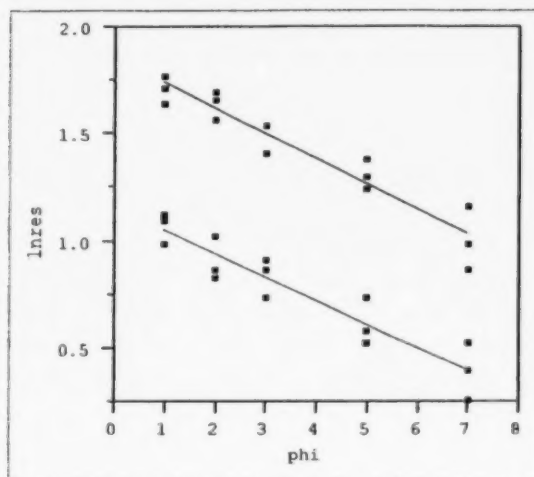
PMRA data indicate that of the bell pepper crop that is treated, 20% is harvested three days following application (i.e., at the label PHI), 30% is harvested five days after application, and the remaining 50% is harvested 10 days following application. They have further estimated that only 25% of the bell pepper crop is treated.

The results from the registrant's two field trials are as follows:

PHI (day)	Residue level (ppm)
British Columbia	
1	3.1, 3.0, 2.7
2	2.8, 2.4, 2.3
3	2.5, 2.4, 2.1
5	2.1, 1.8, 1.7
7	1.7, 1.5, 1.3
Ontario	
1	5.9, 5.6, 5.2
2	5.5, 5.3, 4.8
3	4.7, 4.7, 4.1
5	4.0, 3.7, 3.5
7	3.2, 2.4, 2.7

Step 1

Given the results of the field trials presented above, the PMRA would conduct exploratory data analysis and hypothesize, as a preliminary assumption, that residue decline is first order with respect to concentration. This exploratory data analysis would also include tests for homogeneity of variance to verify that the assumptions for linear regression are satisfied. Specifically, prior to performing the linear regression analysis to estimate the residue decline rates in BC and ON, it would be necessary to verify that the variances do not differ significantly among the residue values across PHIs and trials (i.e., to test homogeneity of variance).⁹



A plot of the natural logarithm of residue (lnres) vs. PHI is shown above. The lower curve represents residue decline in BC while the upper curve represents decline in ON. There does not appear to be any indication of systematic differences between residue decline rates between these provinces (i.e., the slopes representing the decay rates appear to be similar)¹⁰. Furthermore, there is a statistically significant trend (as expected) in both trials toward decreasing residues with increasing PHI as evidenced by the PHI coefficients of -0.1092 day^{-1} and -0.1171 day^{-1} (p-value of <0.001) for the BC and ON sites, respectively:

⁹ Although not specifically illustrated here, Bartlett's and Levine's Tests for determining homogeneity of variance are among several tests that can be performed. These are more fully described in the USEPA's publication "Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis;" (USEPA 1998). This determination is a prerequisite for performing a valid linear regression (i.e., linear regression assumes that variances are equal).

¹⁰ If there was any indication of significant differences in slope between the field trials, then analysis would proceed on a case-by-case basis; this could include use of the slowest degradation rate for all locations or use of each regional rate in proportion to percent of crop grown in that region.

ON Site:

Parameter Estimates						
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	1.8600116	0.042471	43.79	<.0001	1.7682588	1.9517643
phi	-0.117173	0.010124	-11.57	<.0001	-0.139044	-0.095302

BC Site:

Parameter Estimates						
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	1.1634715	0.046888	24.81	<.0001	1.0621762	1.2647669
phi	-0.109228	0.011176	-9.77	<.0001	-0.133373	-0.085082

Step 2

Given the results of the field trials and the results of the preliminary analysis presented above, the PMRA would typically verify if data from the residue decline studies could be legitimately combined. This could be done by conducting a linear regression and analysis of variance (ANOVA) with the following equation:

$$\ln C_t = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \varepsilon$$

where β_0 is the natural logarithm of the y-intercept (C_0), β_1 is the slope (and represents the first order decay rate), β_2 is the coefficient of the indicator variable "STATE" (a 0-1 variable signifying location—either ON (0) or BC (1)), and β_3 is the coefficient for the interaction term. The linear regression results for the sample data are shown to the right and below in the "Summary of Fit" and "Parameter Estimates" blocks.

Summary of Fit	
RSquare	0.961453
RSquare Adj	0.957006
Root Mean Square Error	0.088958
Mean of Response	1.10422
Observations (or Sum Wgts)	30

We note from the "Parameter Estimates" block to the right that the t-ratio for PHI (β_1) is significant ($t = -10.99$; $p < 0.001$) while the t-ratio for the β_3 interaction term ($t = 0.53$, $p = 0.6027$) is not.¹¹ This indicates that residues **do** decline with increasing PHI but that the rate of residue

Parameter Estimates				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	1.8600116	0.044734	41.58	<.0001
phi	-0.117173	0.010663	-10.99	<.0001
State	-0.69654	0.063263	-11.01	<.0001
phi*State	0.0079454	0.01508	0.53	0.6027

¹¹ Note that the t-test is appropriate in this instance because there are only two trials. In the case of crops in which three trials are required, it is appropriate to test that no regression slopes are different and a second interaction term (β_4) would be necessary to properly code the variables. In this case, the more general *partial F* test (and not the t-test) would be the appropriate statistical procedure to apply.

decline is **not** significantly impacted by the location.¹² Thus, the regression analysis can be legitimately performed after removing this interaction term and, in effect, adopting a single (uniform) value for the rate of residue decline.

Step 3

Since we concluded above that the interaction term (β_3 in the above regression equation) was not significant and could be eliminated from the regression equation, the regression equation would be re-written as follows to exclude the nonsignificant interaction term:

$$\ln C_t = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \epsilon$$

Note from the "Summary of Fit" block and "Parameter Estimates" block for this new regression formula that the correlation coefficient of 0.961 demonstrates that a substantial amount of the variation in residues is explained by the PHI, and the t-ratio for PHI (β_1) is significant ($p < 0.001$), which confirms that residues decline with increasing PHI. Importantly, the parameter estimate for PHI (β_1) is -0.1132. This is the estimate for the common first-order decay constant for the two trials (i.e., the value for β_1 in the above equation) that will later be used to adjust the residues obtained from the field trial data. From the F-ratio of 0.2759 in the "Lack of Fit" block ($p = 0.9562$), there is no reason to conclude that the first-order decay model does not adequately describe the data.

Summary of Fit

RSquare	0.961042
RSquare Adj	0.958156
Root Mean Square Error	0.08776
Mean of Response	1.10422
Observations (or Sum Wgts)	30

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	1.8457099	0.035079	52.62	<.0001
phi	-0.113201	0.007438	-15.22	<.0001
State	-0.667937	0.032045	-20.84	<.0001

¹²

Again, if the rate of residue decline is significantly impacted by location, then alternatives could include use of the slowest degradation rate for all locations or use of each region-specific degradation rate in a proportion appropriate for the percentage of crop that is produced there.

At this point, it would be appropriate to examine graphical plots of the residuals against either the fitted values or the PHI predictor variable to confirm that no patterns were evident. A normal plot and a box plot of the residuals might also be produced to verify that the residuals had an approximately normal distribution and a Shapiro-Wilk test for normality could be conducted for confirmation of residual normality. All of these plots and statistics should support the appropriateness of the regression model for the data. These plots and statistics are illustrated in Figure A.2.1.

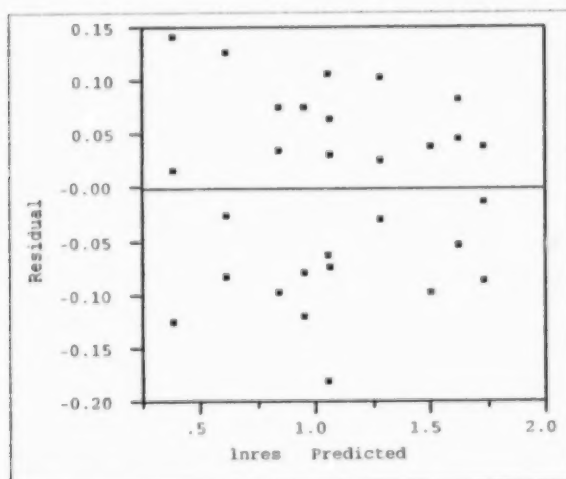
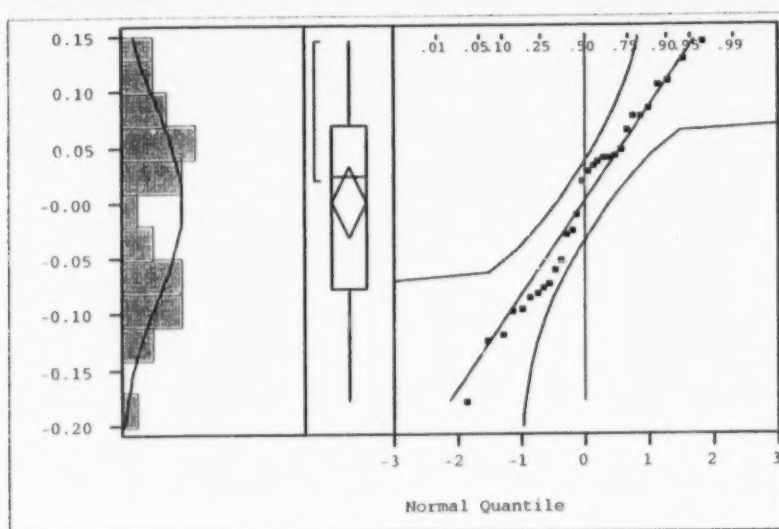
Lack of Fit

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Lack of Fit	7	0.01831394	0.002616	0.2759
Pure Error	20	0.18963568	0.009482	Prob>F
Total Error	27	0.20794963		0.9562
				Max RSq
				0.9645

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	5.1298047	2.56490	333.0247
Error	27	0.2079496	0.00770	Prob>F
C Total	29	5.3377543		<.0001

If the t-ratios for PHI from the "Parameter Estimates" block (or in this case the equivalent F-ratio from the "Analysis of Variance" Block) were not significant, there would be no statistically significant relationship between residue level and PHI. In this case, the residue decline data provided by this study might *not* be used and the probabilistic analysis conducted by the PMRA could revert to using the residue data obtained from the maximum rate and minimum PHI bell pepper field trials originally developed to establish the MRL. Information on "typical" PHIs, in this instance, might not be incorporated, and an alternate method might be sought. A similar conclusion could be reached if the F-ratio in the "Lack of Fit" block was significant: in this case, the PMRA could conclude from these data that there was sufficient evidence against the hypothesis of first-order decay of residues with time such that it would be inappropriate to incorporate this into a probabilistic analysis, and alternative means of analysis should be pursued.



Test for Normality	
Shapiro-Wilk W Test	
W	Prob<W
0.961600	0.3842

Figure A.2.1 Graphical plots of residue decline study data analysis

Step 4

Previously, a total of five maximum rate/minimum PHI field trials was performed to establish MRLs. During these trials, a total of 10 composite bell pepper samples (i.e., two per trial) was collected and analyzed¹³. As per PMRA guidelines (RCGs), the trials were conducted in the appropriate geographic regions and in the appropriate numbers such that they are adequately representative of national production. The results were as follows:

Trial	Residue level (ppm)
1	5.2, 5.4
2	2.8, 3.2
3	1.8, 1.6
4	1.4, 1.5
5	1.4, 1.8

As a result of the residue decline field trials, the PMRA has determined previously (in STEP 3) that the appropriate estimate for residue decline (through a first-order decay process) is 0.1132 day⁻¹. Thus, the appropriate equation to adjust each (original) maximum rate/minimum PHI field trial value is as follows:

$$C_{t=T} = C_{t=\min\text{PHI}} \times e^{(\beta_2)(n-\min\text{PHI})}$$

where $C_{t=\min\text{PHI}}$ is the residue value to be adjusted (i.e., the residue sampled at the minimum label PHI in the original field trials), β_2 is the residue decline constant determined previously, and n is the number of days following application at which actual harvest occurs. This is the relationship that would be used to adjust the results from the ten composite samples from the five original field trials conducted earlier to establish MRLs to the results that would be expected to occur at the range of more typical application PHIs. As an example, if one of the maximum rate/minimum PHI residue values from a 1× application rate at the label PHI of three days was 5.2 ppm (as in Trial 1 above), this value would be adjusted as follows for 6- and 10-day PHIs:

$$\text{6-day: } C_{t=6 \text{ days}} = 5.2 \text{ ppm} \times e^{(-0.113)(6-3)} = 5.2 \text{ ppm} \times 0.7125 = 3.70 \text{ ppm}$$

$$\text{10-day: } C_{t=10 \text{ days}} = 5.2 \text{ ppm} \times e^{(-0.113)(10-3)} = 5.2 \text{ ppm} \times 0.4534 = 2.36 \text{ ppm}$$

Each of the ten maximum rate/minimum PHI 1× values would be adjusted in this manner to yield a collection of residue values reflecting any desired PHI. In this manner, one would develop from the 10 composite samples originally collected for MRL-setting purposes, a series of comparable

¹³ This is provided for example purposes only. PMRA Guidelines (RCGs) actually recommend eight crop field trials (and 16 samples) for bell peppers; therefore, it is unlikely that 10 composite bell pepper samples from five field trials would be adequate for use in a probabilistic risk assessment.

Step 4

Previously, a total of five maximum rate/minimum PHI field trials was performed to establish MRLs. During these trials, a total of 10 composite bell pepper samples (i.e., two per trial) was collected and analyzed¹³. As per PMRA guidelines (RCGs), the trials were conducted in the appropriate geographic regions and in the appropriate numbers such that they are adequately representative of national production. The results were as follows:

Trial	Residue level (ppm)
1	5.2, 5.4
2	2.8, 3.2
3	1.8, 1.6
4	1.4, 1.5
5	1.4, 1.8

As a result of the residue decline field trials, the PMRA has determined previously (in STEP 3) that the appropriate estimate for residue decline (through a first-order decay process) is 0.1132 day⁻¹. Thus, the appropriate equation to adjust each (original) maximum rate/minimum PHI field trial value is as follows:

$$C_{t=T} = C_{t=\text{min PHI}} \times e^{(\beta_2(n - \text{min PHI}))}$$

where $C_{t=\text{min PHI}}$ is the residue value to be adjusted (i.e., the residue sampled at the minimum label PHI in the original field trials), β_2 is the residue decline constant determined previously, and n is the number of days following application at which actual harvest occurs. This is the relationship that would be used to adjust the results from the ten composite samples from the five original field trials conducted earlier to establish MRLs to the results that would be expected to occur at the range of more typical application PHIs. As an example, if one of the maximum rate/minimum PHI residue values from a 1× application rate at the label PHI of three days was 5.2 ppm (as in Trial 1 above), this value would be adjusted as follows for 6- and 10-day PHIs:

$$\begin{aligned} \text{6-day: } C_{t=6 \text{ days}} &= 5.2 \text{ ppm} \times e^{(0.1132(6-3))} = 5.2 \text{ ppm} \times 0.7125 = 3.70 \text{ ppm} \\ \text{10-day: } C_{t=10 \text{ days}} &= 5.2 \text{ ppm} \times e^{(0.1132(10-3))} = 5.2 \text{ ppm} \times 0.4534 = 2.36 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Each of the ten maximum rate/minimum PHI 1× values would be adjusted in this manner to yield a collection of residue values reflecting any desired PHI. In this manner, one would develop from the 10 composite samples originally collected for MRL-setting purposes, a series of comparable

¹³ This is provided for example purposes only. PMRA Guidelines (RCGs) actually recommend eight crop field trials (and 16 samples) for bell peppers; therefore, it is unlikely that 10 composite bell pepper samples from five field trials would be adequate for use in a probabilistic risk assessment.

residue values that would reflect expected residues at various time intervals following residue decline. These are illustrated below for the sample data:

Trial	Residue level (ppm)	Adjusted residue level (ppm)	
	3 days	6 days	10 days
1	5.2, 5.4	3.7, 3.9	2.4, 2.4
2	2.8, 3.2	2.0, 2.3	1.3, 1.5
3	1.8, 1.6	1.3, 1.1	0.82, 0.73
4	1.4, 1.5	1.0, 1.1	0.63, 0.68
5	1.4, 1.8	1.0, 1.3	0.63, 0.82

Step 5

Given that the series of adjusted residue values (derived above) which correspond to those PHIs for which use-related data are available, it now becomes necessary to insert these values (*in the appropriate proportions*) into a probabilistic assessment. It is critical, for example, that if only 5% of the crop is harvested following the minimum (label) PHI, that there be only a 5% probability of selecting a residue value that reflects this PHI.

In this example, the PMRA has determined that only 20% of the treated bell pepper crop is harvested at the minimum label PHI of three days, that 30% is harvested five days following treatment, and the remaining 50% is harvested 10 days following treatment. Thus, the maximum rate/minimum PHI field trial data conducted earlier for MRL-setting purposes can be adjusted to account for the lower residue levels (*as determined by the above equation*) in the appropriate proportions (*as determined by the percent crop treated and treatment rate data*). Given this information, we note that 20%, 30%, and 50% of the treated commodity input file to any Monte Carlo analysis would be required to contain data representative of the three-, six- and 10-day PHIs, respectively. In addition, the Monte Carlo file should be constructed such that there is only a 25% probability of selecting a treated commodity to comply with the estimate of 25% crop treated (and thus a 75% probability of selecting an untreated commodity with consequent residue levels of zero).

To do this, the ten original residue values representing the three-day PHI from the maximum rate/minimum PHI MRL field trials would each be entered into the Monte Carlo file two times, the ten adjusted residue values representing the five-day PHI would each be entered three times, and the ten adjusted residue values representing the 10-day PHI would each be entered five

times.¹⁴ This would produce a file with a total of 100 positive residue values and would represent the number of "non-zeroes" in the file. To incorporate the untreated fraction of the commodity (i.e., that portion with residue values of true zero), 300 "zero" values would also be entered. Thus, there would be a total of 400 potential zero or non-zero residue levels from which to select, of which 300 (or 75%) represent zero for the untreated commodities, and 100 (or 25%) represent treated commodities in proportions appropriate to reflect the 2:3:5 ratios for the three-, six- and ten-day PHIs, respectively.

The results of this analysis are shown below with exposures (as estimated by DEEMTM software) shown for the general Canadian population and children one to six at the 99.9th, 99th, and 95th percentiles:

Method	DEEM-estimated exposure (consumers only) mg/kg/day (relative exposure ^a)					
	General Canadian population			Children one to six		
	99.9 th	99 th	95 th	99.9 th	99 th	95 th
Assuming harvest of treated commodity at label-prescribed minimum PHI of 3 days	0.0089 (1.00)	0.0024 (1.00)	0.00057 (1.00)	0.0138 (1.00)	0.00509 (1.00)	0.00116 (1.00)
Probabilistic treatment of distribution of PHIs (3-, 6- and 10-days)	0.0054 (0.61)	0.0014 (0.60)	0.00027 (0.47)	0.00992 (0.72)	0.00325 (0.64)	0.00069 (0.60)

^a Expressed relative to estimated exposure assuming harvest occurs at label-minimum PHI of 3 days.

As can be seen in the above table, the probabilistic use of a full distribution of PHIs (i.e., three-, six-, and 10-day) results in lower estimated exposures than would be calculated assuming that all harvests occur exclusively at the label PHI of three days. At the 99.9th percentile for the general Canadian population, for example, the probabilistic treatment of PHI, in this example, results in an estimated exposure at the 99.9th percentile that is only 61% of which it would have been had it been estimated without this probabilistic treatment. For children one to six, the corresponding percentage is 72%. Thus, the incorporation of a distribution of PHIs into the exposure and risk assessment can result in significantly reduced exposure estimates.

REFERENCE

USEPA 1998. *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*; EPA QA/G9 QA-97 Version. Office of Research and Development.
<http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf> (EPA/600/R-96/084).

¹⁴ Alternatively (and equivalently), these residue values could be inserted into four separate files (one each representing values of zero residues (for untreated), three days, six days and 10 days with associated probabilities of 75%, 5%, 7.5% and 12.5%, respectively).

residue values that would reflect expected residues at various time intervals following residue decline. These are illustrated below for the sample data:

Trial	Residue level (ppm)	Adjusted residue level (ppm)	
	3 days	6 days	10 days
1	5.2, 5.4	3.7, 3.9	2.4, 2.4
2	2.8, 3.2	2.0, 2.3	1.3, 1.5
3	1.8, 1.6	1.3, 1.1	0.82, 0.73
4	1.4, 1.5	1.0, 1.1	0.63, 0.68
5	1.4, 1.8	1.0, 1.3	0.63, 0.82

Step 5

Given that the series of adjusted residue values (derived above) which correspond to those PHIs for which use-related data are available, it now becomes necessary to insert these values (*in the appropriate proportions*) into a probabilistic assessment. It is critical, for example, that if only 5% of the crop is harvested following the minimum (label) PHI, that there be only a 5% probability of selecting a residue value that reflects this PHI.

In this example, the PMRA has determined that only 20% of the treated bell pepper crop is harvested at the minimum label PHI of three days, that 30% is harvested five days following treatment, and the remaining 50% is harvested 10 days following treatment. Thus, the maximum rate/minimum PHI field trial data conducted earlier for MRL-setting purposes can be adjusted to account for the lower residue levels (*as determined by the above equation*) in the appropriate proportions (*as determined by the percent crop treated and treatment rate data*). Given this information, we note that 20%, 30%, and 50% of the treated commodity input file to any Monte Carlo analysis would be required to contain data representative of the three-, six- and 10-day PHIs, respectively. In addition, the Monte Carlo file should be constructed such that there is only a 25% probability of selecting a treated commodity to comply with the estimate of 25% crop treated (and thus a 75% probability of selecting an untreated commodity with consequent residue levels of zero).

To do this, the ten original residue values representing the three-day PHI from the maximum rate/minimum PHI MRL field trials would each be entered into the Monte Carlo file two times, the ten adjusted residue values representing the five-day PHI would each be entered three times, and the ten adjusted residue values representing the 10-day PHI would each be entered five

times.¹⁴ This would produce a file with a total of 100 positive residue values and would represent the number of "non-zeroes" in the file. To incorporate the untreated fraction of the commodity (i.e., that portion with residue values of true zero), 300 "zero" values would also be entered. Thus, there would be a total of 400 potential zero or non-zero residue levels from which to select, of which 300 (or 75%) represent zero for the untreated commodities, and 100 (or 25%) represent treated commodities in proportions appropriate to reflect the 2:3:5 ratios for the three-, six- and ten-day PHIs, respectively.

The results of this analysis are shown below with exposures (as estimated by DEEMTM software) shown for the general Canadian population and children one to six at the 99.9th, 99th, and 95th percentiles:

Method	DEEM-estimated exposure (consumers only) mg/kg/day (relative exposure ^a)					
	General Canadian population			Children one to six		
	99.9 th	99 th	95 th	99.9 th	99 th	95 th
Assuming harvest of treated commodity at label-prescribed minimum PHI of 3 days	0.0089 (1.00)	0.0024 (1.00)	0.00057 (1.00)	0.0138 (1.00)	0.00509 (1.00)	0.00116 (1.00)
Probabilistic treatment of distribution of PHIs (3-, 6- and 10-days)	0.0054 (0.61)	0.0014 (0.60)	0.00027 (0.47)	0.00992 (0.72)	0.00325 (0.64)	0.00069 (0.60)

^a Expressed relative to estimated exposure assuming harvest occurs at label-minimum PHI of 3 days.

As can be seen in the above table, the probabilistic use of a full distribution of PHIs (i.e., three-, six-, and 10-days) results in lower estimated exposures than would be calculated assuming that all harvests occur exclusively at the label PHI of three days. At the 99.9th percentile for the general Canadian population, for example, the probabilistic treatment of PHI, in this example, results in an estimated exposure at the 99.9th percentile that is only 61% of which it would have been had it been estimated without this probabilistic treatment. For children one to six, the corresponding percentage is 72%. Thus, the incorporation of a distribution of PHIs into the exposure and risk assessment can result in significantly reduced exposure estimates.

REFERENCE

USEPA 1998. *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*; EPA QA/G9 QA-97 Version. Office of Research and Development.
<http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf> (EPA/600/R-96/084).

¹⁴ Alternatively (and equivalently), these residue values could be inserted into four separate files (one each representing values of zero residues (for untreated), three days, six days and 10 days with associated probabilities of 75%, 5%, 7.5% and 12.5%, respectively).



Orientations relatives à la précision des estimations de résidus anticipés en vue de leur utilisation dans l'évaluation probabiliste du risque alimentaire aigu

Ce document est un document de principes/d'orientation reflétant le récent document de principes/d'orientation sur l'évaluation du risque alimentaire de la United States Environmental Protection Agency (EPA) intitulé *Guidance for Refining Anticipated Residue Estimates Used in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment* (15 juin 2000).

Ce document de principes vise à orienter et renseigner le personnel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), les décideurs ainsi que le public. En tant que document d'orientation, la politique de ce dernier décrit le processus utilisé par les scientifiques de l'ARLA dans les évaluations de risque alimentaire. Les intervenants peuvent toujours commenter sur la mise en vigueur de la politique pour les pesticides individuels. L'ARLA acceptera les commentaires écrits sur cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication de ce document. Veuillez faire parvenir tous les commentaires à la coordonnatrice des publications à l'adresse ci-dessous.

(also available in English)

Le 28 novembre 2003

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-75041-1 (0-662-75042-X)

Numéro de catalogue : H113-13/2003-5F (H113-13/2003-5F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Résumé

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) réglemente les pesticides afin de veiller à ce que leur utilisation ne présente pas de risques indus pour la santé humaine ou l'environnement et à ce que l'exposition aux résidus de pesticides contenus dans les aliments soit limitée à des niveaux sans danger. Les estimations de l'ARLA se fondent sur le processus d'évaluation des risques. En évaluant les risques, l'Agence tient compte de toutes les sources d'exposition (par exemple, les aliments, l'eau potable, l'exposition occasionnelle à l'intérieur et autour de la maison et des écoles, etc.) ainsi que de la toxicité inhérente au pesticide.

Aux termes de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) et de son règlement, l'ARLA est chargée de réglementer la nature et la quantité des résidus de pesticides contenus dans les aliments. L'ARLA est autorisée par les alinéas 4(a) et (d) de la LAD à fixer une limite maximale des résidus (LMR), en conformité avec l'alinéa B.15.001 du *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD), ou à accorder une exemption à l'exigence de LMR en conformité avec l'alinéa B.15.002(2) du RAD. L'ARLA effectue des évaluations du risque alimentaire (ERA), lesquelles comprennent l'estimation de l'exposition de l'être humain aux résidus de pesticides contenus dans les aliments en une seule journée et pendant toute la vie. Le degré d'exposition est calculé pour la population en général, les populations régionales ainsi que de nombreuses sous-populations (nourrissons, enfants, adolescents, adultes, aînés, etc.). Ces estimations nécessitent l'utilisation de données d'études quantitatives des résidus (EQR) sur les aliments importés comme ceux produits au pays, puisqu'une foule d'aliments consommés au Canada sont importés de pays étrangers.

Le présent document s'adresse aux titulaires d'homologation, aux promoteurs d'essais, aux autres intervenants et au personnel de l'ARLA; il fournit des orientations quant à la quantité et à la qualité des données sur les résidus de pesticides et données auxiliaires requises pour appuyer le recours aux données approfondies de « résidus anticipés » dans les évaluations probabilistes de l'exposition alimentaire aiguë¹. Le document décrit brièvement le genre de données pouvant servir à préciser les estimations de résidus de pesticide et explique dans quelle situation et de quelle façon l'ARLA pourra utiliser ces données. De telles données se composeront notamment de renseignements provenant d'études sur la cuisson des aliments, d'études sur la transformation et d'études du panier de provisions portant sur des denrées précises. En outre, elles pourront aussi inclure des données provenant d'études de « rapprochement » utilisées en appui aux doses d'application normalement employées, ou encore des données sur la dissipation des résidus, utilisées en appui aux délais d'attente avant récolte (DAAR) habituels dans les évaluations probabilistes du risque. Ce document d'orientation fournit aussi des renseignements sur la façon dont les activités d'atténuation du risque (p. ex., l'augmentation du DAAR, la réduction de la dose maximale d'application) peuvent être prises en compte dans les évaluations du risque et utilisées pour ajuster les limites de tolérance.

¹ Bien que les orientations et exemples fournis dans le présent document portent sur les précisions à apporter aux évaluations de risque alimentaire aigu, les principes exposés s'appliquent également aux évaluations des risques chroniques.

La United States Environmental Protection Agency (EPA) a pris la tête du mouvement en ce qui a trait à l'élaboration des politiques scientifiques liées à la *Food Quality Protection Act* (FQPA). Ces politiques jouent un rôle de plus en plus important dans l'évaluation et l'estimation des risques liés aux pesticides et elles rehaussent la capacité des organes de réglementation à prendre des décisions qui protègent pleinement la santé publique et les membres sensibles de la population. Le Groupe de travail technique sur les pesticides (GTT) de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) examine en détails ces politiques et, après avoir longuement consulté les experts scientifiques du milieu gouvernemental et universitaire ainsi que des groupes non-gouvernementaux intéressés, il en recommande l'adoption.

L'ARLA s'est toujours efforcée, dans toute la mesure du possible, de suivre les politiques et les directives énoncées dans le document de l'EPA intitulé *Guidance for Refining Anticipated Residue Estimates Used in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment* (EPA, 2000).

L'harmonisation de ces politiques et des méthodes d'ERA entre le Canada et les États-Unis s'inscrit dans les objectifs de l'ALENA et plus particulièrement de son sous-comité du GTT; elle est essentielle à la capacité des deux pays de mener des examens conjoints. Le document *Note aux titulaires et aux demandeurs d'homologation et aux représentants* (25 janvier 2001) résume le processus de consultation mis en œuvre par l'ARLA en ce qui touche les documents de principes. Ce document est disponible à l'ARLA ou sur le site Web de l'ARLA à l'adresse suivante :

http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/fqpa/fqpa_memo-f.pdf

Il convient de souligner que les orientations fournies dans ce document n'ont pas pour but de limiter ou restreindre le genre de données pouvant être soumises en appui aux mesures d'atténuation des risques. L'ARLA, en vue de l'atténuation des risques, prendra en considération d'autres données ou renseignements pourvu qu'ils soient scientifiquement valides et fournissent une base solide pour déterminer les résidus résultant des traitements effectués aux doses utilisées en temps normal.

Table des matières

I.	Introduction	1
II.	Démarche progressive de l'ARLA et utilité des données approfondies de résidus anticipés	2
A.	Démarche progressive de l'ARLA lors de l'évaluation de l'exposition	2
1.	Évaluations de paliers 1 et 2	2
2.	Évaluations de paliers 3 et 4	3
B.	Précisions possibles des résidus anticipés	4
1.	Études sur la cuisson et la transformation des aliments	4
2.	Études de rapprochement	5
3.	Études de dissipation des résidus	5
4.	Études de dégradation des résidus	6
III.	Études sur la cuisson et la transformation des aliments	6
IV.	Données sur le panier de provisions	7
V.	Études de dégradation des résidus	7
VI.	Études de rapprochement et de dissipation des résidus	8
A.	But des études et recommandations quant au nombre et aux sites des essais en champ	8
B.	Nombre de doses d'application ou de DAAR par essai	10
1.	Études de rapprochement	10
2.	Études de dissipation des résidus	10
C.	Protocole d'échantillonnage recommandé	11
1.	Nombre requis d'échantillons composites pour chacune des doses d'application ou DAAR	11
2.	Portions individuelles par opposition à échantillonnage composite	12
D.	Génération de données ajustées pour incorporation à l'analyse probabiliste	14
E.	Incorporation des données ajustées à l'analyse probabiliste	14
F.	Renseignements supplémentaires	15
1.	Incorporation des valeurs « inférieures à la limite de quantification » dans la relation de régression	15
2.	Extrapolation des résultats pour des cultures de même genre	16
3.	Utilisation de techniques de régression linéaire multiple dans l'ajustement simultané de la dose d'application et des données de dissipation des résidus ...	17
4.	Exigences relatives aux essais en champ pour les pesticides contenant divers produits chimiques et/ou formes physiques	17
	Liste des abréviations	19
	Références	21

Annexe I	Exemple d'étude de données de rapprochement et de la génération du fichier de données de résidus, en proportions adéquates, pour l'analyse probabiliste	23
	Introduction	23
	Étape 1	23
	Étape 2	25
	Étape 3	26
	Étape 4	29
Annexe II	Exemple d'étude de données de dissipation des résidus et de la génération du fichier de données de résidus, en proportions adéquates, pour l'analyse probabiliste	33
	Introduction	33
	Étape 1	34
	Étape 2	35
	Étape 3	36
	Étape 4	39
	Étape 5	40

I. Introduction

Le présent document ne fournit pas d'instructions par étapes sur la façon de mener des évaluations probabilistes du risque alimentaire. Il a plutôt pour objet de présenter les liens entre les données sur les résidus et les données sur l'utilisation des pesticides, de décrire brièvement les caractéristiques des données pouvant servir à préciser les estimations de résidus de pesticide et d'expliquer comment l'ARLA pourra utiliser ce genre de données dans ses ERA. Les renseignements pouvant servir à préciser les estimations de l'exposition alimentaire et du risque connexe sont notamment (comme on le verra ultérieurement dans ce document) les données provenant d'études sur la cuisson ou sur la transformation des aliments et les données d'études du panier de provisions portant sur des denrées individuelles précises. En outre, il est possible d'intégrer aux ERA probabilistes des données basées sur des scénarios de traitement représentatifs de ce qui se fait normalement – conditions qui peuvent s'avérer davantage restrictives que les conditions maximales figurant sur les étiquettes – pourvu que des données sur les résidus soient disponibles, telles que des études de « rapprochement » soutenant l'utilisation des doses habituelles ou encore des études sur la dissipation des résidus soutenant le recours aux DAAR habituels.

Ce document d'orientation vise également à fournir des renseignements sur la façon dont les activités d'atténuation des risques (comme l'augmentation des DAAR et la réduction des doses maximales prescrites sur les étiquettes) peuvent être prises en considération par l'ARLA dans ses évaluations du risque et utilisées pour ajuster les LMR. Il convient de souligner que les orientations fournies dans ce document n'ont pas pour objet de limiter ou restreindre le genre de données pouvant être soumises en appui aux mesures d'atténuation. L'ARLA, en vue de l'atténuation des risques, prendra en considération d'autres données ou renseignements, pourvu qu'ils soient scientifiquement valides et fournissent une base solide pour déterminer les résidus résultant des traitements effectués aux doses utilisées en temps normal.

Le présent document a pour objet d'offrir des orientations aux titulaires d'homologation, aux autres promoteurs d'essais, aux parties intéressées et au personnel de l'ARLA qui examine les données, en ce qui a trait à l'ampleur et à la qualité des données sur les résidus de pesticides et des données auxiliaires requises pour appuyer le recours à des données approfondies de « résidus anticipés » dans les évaluations probabilistes de l'exposition alimentaire aiguë. Les principes exposés peuvent également s'appliquer aux évaluations de l'exposition chronique. Les présentes constituent un document d'orientation et non une directive; les orientations présentées fournissent un point de départ pour les évaluations du risque faites par l'ARLA et ils n'ont force exécutoire pour aucune des parties, qu'elles soient de l'Agence ou de l'extérieur.

Ce document compte sept sections dont la première est cette introduction. La section II fournit un aperçu de la démarche progressive de l'ARLA pour évaluer le risque et se penche sur l'utilité des données approfondies des résidus anticipés. Les sections III, IV, V et VI présentent respectivement des détails sur les études de cuisson et de transformation,

les études du panier de provisions, les études de dégradation des résidus, les études de rapprochement et les études de dissipation des résidus. La dernière section (section VII) contient une liste de références bibliographiques. Deux annexes figurent en fin de document. L'annexe I est un exemple d'échantillonnage statistique et d'autres calculs pour les études de rapprochement tandis que l'annexe II fournit des renseignements de même genre pour les études de dissipation des résidus (que l'on pourrait aussi appliquer aux études de dégradation des résidus).

II. Démarche progressive de l'ARLA et utilité des données approfondies de résidus anticipés

A. Démarche progressive de l'ARLA lors de l'évaluation de l'exposition

Dans ses évaluations du risque alimentaire aigu, l'ARLA a habituellement recours à une démarche progressive (par paliers). De façon générale, la quantité des ressources et données nécessaires pour préciser les estimations d'exposition augmente avec chaque palier. Aux paliers inférieurs (paliers 1 et 2), l'Agence évalue l'exposition au pesticide à l'aide des niveaux de résidus établis à partir des données d'essais en champ faits selon les lignes directrices (relatives aux LMR) et peut aussi (pour certaines cultures) utiliser des renseignements facilement disponibles ayant trait à l'utilisation du pesticide, comme par exemple le pourcentage traité de la culture (% CT) avec ce pesticide. Ces évaluations ont tendance à surestimer les niveaux réels des résidus de pesticides dans les aliments, au moment de la consommation. Si, en fonction des estimations d'exposition aux paliers inférieurs, les risques de ces résidus dans l'alimentation ne sont pas source de préoccupation, l'Agence ne procédera généralement pas à d'études plus précises. Toutefois, pour les évaluations globales et cumulatives, il est probable que des estimations d'exposition aux paliers supérieurs (paliers 3 et 4) seront requises. Ces évaluations peuvent faire appel à des techniques probabilistes (p. ex. des analyses de Monte Carlo pour l'évaluation de l'exposition aiguë) et elles incorporent souvent des facteurs de transformation des aliments (p. ex., des données sur le lavage et la cuisson des denrées), des données sur la dégradation des résidus (pour les denrées entreposées), des renseignements provenant des études du panier de provisions ainsi que d'autres renseignements qui permettent à l'ARLA de mieux prendre en compte la distribution globale des valeurs des résidus. Cette démarche progressive est décrite dans les paragraphes qui suivent ainsi que dans le document de l'EPA intitulé *Classification of Food Forms With Respect to Level of Blending. HED Standard Operating Procedure 99.6* (EPA 1999d).

1. Évaluations de paliers 1 et 2

Les données sur les résidus soumises à l'Agence pour appuyer les demandes d'homologation et déterminer les LMR sont représentatives des doses d'application maximales et des DAAR minimums prescrits sur les étiquettes. L'utilisation de ces scénarios les plus défavorables permet de s'assurer que les LMR sont fixées à des niveaux qui englobent les concentrations de résidus les plus élevées que l'on puisse

trouver. Lorsqu'on ne dispose pas de données fiables de surveillance, les procédures actuelles exigent que l'on se serve de ces valeurs obtenues dans le cadre d'essais supervisés en champ (dose maximale d'application et DAAR minimum) pour évaluer l'exposition et les risques connexes. Ces renseignements sont d'ailleurs souvent les seuls dont l'ARLA dispose pour effectuer ses évaluations.

L'ARLA convient que ces valeurs de résidus (à ces paliers) ne sont pas nécessairement représentatives des pratiques normales d'utilisation des pesticides, qu'elles ne tiennent pas compte de la dissipation des résidus entre le moment de la récolte et celui de la consommation des denrées, ni des habitudes des commerçants et des consommateurs comme celles de laver, peler et cuire les aliments. L'Agence reconnaît que d'utiliser uniquement les données de résidus provenant des essais à dose maximale et DAAR minimum dans ses évaluations du risque peut donner lieu à une surestimation de la quantité réelle de résidus sur les aliments, et ce pour un certain nombre de raisons. Mentionnons notamment que ce ne sont pas tous les traitements qui sont faits à la dose maximale prescrite et que certaines cultures sont traitées bien avant la récolte, donnant lieu à un DAAR beaucoup plus long que le délai minimum prescrit.

2. Évaluations de paliers 3 et 4

Lorsque le titulaire d'homologation estime que la plage des doses d'application normalement utilisées est significativement inférieure aux doses maximales permises ou que la gamme des DAAR couramment utilisés est significativement supérieure au délai minimum prescrit par l'étiquette, il peut être avantageux d'incorporer ces renseignements aux évaluations probabilistes (paliers 3 et 4) de l'exposition et des risques aigus. Toutefois, on ne peut se servir de ces renseignements que si des données fiables sur l'utilisation du pesticide sont disponibles et permettent de déterminer le pourcentage de la culture traité et la dose à laquelle ce traitement a lieu (ou encore le pourcentage de la culture récolté et le DAAR correspondant). Conjointement, les données sur les résidus provenant d'essais en champ sur des doses moindres ou sur divers DAAR et les renseignements sur les doses et les DAAR habituellement utilisés, pourraient permettre à l'Agence d'intégrer à son évaluation des risques des valeurs de résidus résultant de la gamme complète de doses d'application et/ou de DAAR. L'ARLA souligne toutefois qu'il est nécessaire de présenter les données de résidus à diverses doses d'application et divers DAAR, recueillies spécifiquement à cette fin, ainsi que les données pertinentes à l'utilisation du pesticide pour qu'elle soit en mesure de préciser son évaluation; un ou l'autre des types de données ne peut à lui seul suffire. Nous invitons le lecteur à consulter le document d'accompagnement de l'EPA intitulé *The Role of Use-Related Information in Pesticide Risk Assessment and Risk Management* (EPA 1999e); il traite des sources de données sur l'utilisation de pesticides et de l'utilisation de ces renseignements par l'ARLA et l'EPA dans leurs évaluations.

B. Précisions possibles des résidus anticipés

La démarche progressive décrite précédemment permet de faire un certain nombre de précisions des résidus anticipés qui peuvent s'avérer utiles pour obtenir de meilleures estimations de l'exposition dans le cadre des évaluations du risque. Ces précisions proviennent notamment d'études de cuisson et de transformation, d'études de rapprochement (utilisation de doses moindres), d'études de dissipation des résidus et d'études de dégradation des résidus. Les points qui suivent décrivent brièvement chacune de ces études. Les sections III, IV, V et VI de ce document offrent des précisions sur la conception et l'exécution de ces études.

1. Études sur la cuisson et la transformation des aliments

L'ARLA intègre à ses ERA les données relatives à la cuisson ou à tout autre procédé domestique de transformation des aliments si ces renseignements lui sont fournis. Lorsque l'ARLA utilise dans son ERA les données générées des essais en champ en tant que composante des données d'entrée, alors les effets de la cuisson et de la préparation ou transformation des aliments à la maison ne sont habituellement pas inclus dans l'évaluation à moins que des études supplémentaires ou des données qui quantifient le degré de réduction des résidus soient fournies par le titulaire de l'homologation au moment de soumettre ses données.

Par ailleurs, les données générées dans le cadre du programme américain de données sur les pesticides (Pesticide Data Program (PDF)) du United States Department of Agriculture (USDA) tiennent implicitement compte des effets de la préparation domestique des denrées alimentaires car les produits agricoles échantillonnés par le PDP sont préparés en laboratoire tel qu'ils le seraient s'ils étaient consommés. Cela comprend généralement le lavage des denrées, et au besoin le retrait de la pelure, de certaines parties, du cœur ou du noyau, selon le produit échantillonné. En conséquence, les effets de la préparation domestique normale (sauf la cuisson) font implicitement partie de l'évaluation du risque que fait l'ARLA lorsqu'elle utilise des données du PDP. L'Agence considère que les données de résidus du PDP de l'USDA sont pertinentes pour les denrées consommées par des Canadiens puisque la plupart des produits importés au Canada proviennent des États-Unis.

L'ARLA intègre les effets de la transformation commerciale des produits à son évaluation en utilisant les facteurs de transformation par défaut inclus au logiciel *Dietary Exposure Evaluation Model* (DEEM™) d'évaluation du risque et de l'exposition. Si l'ARLA détient des renseignements qui indiquent qu'un autre facteur de transformation serait davantage approprié, elle intègre alors ce facteur révisé. Les lignes directrices de l'ARLA recommandent précisément d'effectuer des études de transformation pour certaines denrées (p. ex., sur le maïs contenu dans l'huile de maïs, le soja dans le tourteau de soja, etc.); dans un tel cas, ces facteurs déterminés de façon expérimentale sont intégrés dans les ERA de l'ARLA. Toutefois, si un titulaire d'homologation ou toute personne soumettant des données choisit de fournir des études supplémentaires sur d'autres denrées

pour lesquelles les lignes directrices de l'ARLA ne recommandent pas d'études de transformation, l'Agence utilisera ces renseignements et les intégrera à son ERA.

2. Études de rapprochement

Les données provenant d'études de rapprochement (utilisation de doses moindres) peuvent servir pour établir une relation entre les niveaux de résidus obtenus lors d'essais en champ faits selon le scénario maximal (soit la dose d'application maximale, la fréquence maximale de traitement et le DAAR le plus court) et les niveaux de résidus anticipés à des doses d'application davantage représentatives de l'utilisation normale. Ce type d'études vise à « rapprocher » les concentrations de résidus de pesticide découlant de l'application de doses maximales et qui servent à déterminer les limites de tolérance, de celles résultant de l'application de pesticide aux doses normalement utilisées. De façon générale, les études de rapprochement consistent en un ou plusieurs essais en champ à divers taux d'application. Les traitements doivent avoir lieu au même endroit et au même moment. Ils servent à établir des relations entre la dose d'application et le niveau de résidu qui en résulte. Ces données, conjointement aux renseignements sur l'utilisation du pesticide (le pourcentage de la culture traité, à chacune des doses), permettent à l'Agence de préciser ses estimations d'exposition en intégrant dans ses analyses probabilistes les données de résidus provenant de la gamme complète des doses d'application. Ces renseignements, ainsi que ceux concernant la fraction de la culture traitée et à quelle dose, peuvent être utilisés pour générer une distribution de valeurs de résidus pouvant servir dans une évaluation probabiliste. Les études de rapprochement et les renseignements sur l'utilisation du pesticide auront une incidence sur l'évaluation du risque alimentaire, surtout lorsqu'il existe d'importantes différences entre la dose maximale et les doses habituellement utilisées et lorsqu'un pourcentage élevé des traitements a lieu à une dose moindre que la dose maximale permise.

3. Études de dissipation des résidus

Comme dans le cas des données provenant des études de rapprochement, les données de dissipation des résidus peuvent être utilisées pour établir des relations entre les niveaux de résidus au moment de l'application (ou encore au DAAR de l'étiquette) et les niveaux de résidus à diverses dates typiques de récolte. Ces études tiennent compte du fait que ce ne sont pas toutes les cultures qui sont récoltées au délai minimum d'attente avant récolte. Elles servent à établir la relation entre le moment de la récolte (en rapport à la dernière application de pesticide) et le niveau ou la quantité de résidus que l'on retrouve sur les denrées. Puisque les pesticides se dégradent et se dissipent à des rythmes divers, on ne peut pas supposer qu'il s'agit d'une relation linéaire (p. ex., qu'en doublant le DAAR on obtiendrait une diminution de moitié de la quantité de résidus). Lors d'une étude de dissipation, on recueille des échantillons d'un seul essai en champ à divers DAAR et on les analyse afin de déterminer le taux de dissipation des résidus. On recommande un minimum de trois DAAR différents, cinq étant préférable. L'ARLA pourrait utiliser les données des résidus obtenues de ces études de dissipation, conjointement aux renseignements sur le pourcentage de culture récolté à chaque DAAR, en vue de préciser

ses estimations de l'exposition en y intégrant toute une gamme de DAAR. Cette sorte de renseignements est le plus utile lorsqu'il existe de grandes différences entre le DAAR prescrit par l'étiquette et les DAAR normalement utilisés, et lorsqu'il s'agit de produits antiparasitaires qui se dégradent rapidement.

4. Études de dégradation des résidus

Le concept de dégradation des résidus est semblable à celui de dissipation des résidus sauf que l'on considère que la *dissipation* se produit entre le moment de l'application et celui de la récolte et que la *dégradation* se produit après la récolte (soit la période entre la récolte de la denrée et son achat par le consommateur). Ces renseignements sont particulièrement utiles lorsqu'une importante période de temps s'écoule entre la récolte et la consommation de la denrée, dans le cas par exemple d'un entreposage prolongé ou d'un long délai de transport.

III. Études sur la cuisson et la transformation des aliments

Les données sur la cuisson et la transformation des aliments permettent de mieux estimer l'exposition aux pesticides en intégrant des renseignements sur les pratiques factuelles des industries de transformation des aliments, et celles des consommateurs, comme le lavage et le pelage ainsi que diverses méthodes de cuisson.

L'ARLA reconnaît que la transformation à domicile, comme la cuisson, le lavage et le pelage des aliments, peut réduire de façon importante l'exposition aux résidus de pesticides. Ainsi, les pommes de terres seront probablement cuites avant leur consommation; les oranges et les bananes seront habituellement pelées. S'il existe des renseignements sur la façon dont ces pratiques de transformation peuvent affecter les niveaux de résidus dans l'aliment consommé, l'Agence est prête à considérer ces données afin de quantifier ces réductions. Dans une étude sur la cuisson et la transformation, les mesures de résidus dans le produit alimentaire brut (PAB) se prennent avant et après la cuisson, le lavage et le pelage. Le facteur de réduction peut alors être incorporé dans l'évaluation du risque s'il existe des renseignements additionnels sur la prévalence de ces pratiques ou si la forme pertinente de l'aliment est décrite dans l'enquête américaine *Continuing Survey of Food Intakes by Individuals* (CSFII) de l'USDA (p. ex., orange pelée; pomme de terre crue par opposition à pomme de terre cuite ou frite). L'ARLA considère que ces données américaines de consommation représentent adéquatement les habitudes alimentaires des Canadiens et elles font d'ailleurs partie de la base de données DEEM que l'Agence utilise pour calculer l'exposition aux résidus d'une foule d'aliments.

L'ARLA peut également considérer ces renseignements sur les effets de la transformation commerciale des aliments dans le cadre de ses ERA. Dans les études sur la transformation commerciale, les échantillons sont recueillis à deux points de cueillette au moins dans la chaîne de transformation (notamment, avant la transformation ou la cuisson, après le lavage, après le pelage, à la fin du processus de transformation, etc.) puis on calcule un facteur de transformation (qui correspond habituellement à une importante

réduction). Les pratiques de transformation qui servent à l'étude devraient représenter les pratiques commerciales typiques (p. ex., si le PAB est typiquement lavé, pelé, cuit ou subit un autre traitement avant sa mise en conserve, en congélation, au séchage ou autre procédé de transformation) et l'ERA de l'ARLA devrait tenir compte de la prévalence de ces pratiques et si celles-ci représentent l'industrie entière ou bien s'il existe des variations selon les régions. Idéalement, les données de résidus disponibles devraient pouvoir permettre les comparaisons à diverses étapes de la transformation, au moment de l'entrée des denrées dans l'usine, après le lavage et après le pelage ou la cuisson.

IV. Données sur le panier de provisions

Les données sur le panier de provisions visent à caractériser la différence entre la concentration de résidus trouvés sur les denrées dans le champ et celle présente sur les aliments au moment de l'achat par le consommateur. Les études du panier de provisions utilisent des procédés d'échantillonnage en fonction de modèles statistiques, conçus pour produire des données sur les résidus que l'on peut utiliser directement dans les évaluations probabilistes. Habituellement, on recueille les échantillons au point de vente au consommateur (supermarchés ou dépanneurs).

On pourra préparer les échantillons comme s'ils étaient destinés à la consommation (aliments pelés ou lavés), en suivant généralement le protocole de préparation des échantillons du PDP de l'USDA (on peut consulter le protocole de préparation d'une foule de fruits, légumes et céréales au site Web de l'USDA : <http://www.ams.usda.gov/science/pdp/Labop03.pdf>). Ce genre de données s'avère particulièrement utile pour caractériser les résidus factuels sur les produits que l'on consomme frais, en portion individuelle, comme les pommes, les oranges et les tomates.

V. Études de dégradation des résidus

Au même titre que les études de dissipation des résidus (voir plus loin), les études de dégradation des résidus visent à améliorer l'ERA de l'ARLA. L'Agence reconnaît par exemple que certaines denrées comme les pommes et les pommes de terre peuvent habituellement être entreposées pendant de longues périodes de temps après leur récolte, avant qu'elles ne soient achetées par le consommateur. D'autres denrées, comme les tomates et les bananes, sont habituellement récoltées avant qu'elles ne mûrissent pour faciliter leur transport; ainsi, il est nécessaire d'attendre de nombreux jours après la récolte pour pouvoir les consommer. Les études de dégradation des résidus sont conçues pour caractériser la diminution de la quantité de résidus de pesticide dans le temps sur les denrées, *pendant l'entreposage ou le transport* (contrairement aux études de dissipation des résidus qui visent à caractériser la diminution de la concentration des résidus sur les denrées entre le moment de l'application du pesticide et la récolte des denrées). Les études de dégradation des résidus intègrent donc des aspects des études de dissipation des résidus tout comme de la transformation des aliments. Dans une étude de dégradation des résidus, on récolte les échantillons avant l'entreposage ou le transport ainsi qu'à divers

moments pendant cette période et qui correspondent à des moments où les consommateurs pourraient acheter ces aliments.

VI. Études de rapprochement et de dissipation des résidus

Les données des études de rapprochement et des études de dissipation des résidus peuvent s'avérer utiles car elles permettent à l'ARLA de tenir compte de toute une gamme de résidus résultant de l'utilisation courante de diverses doses d'application ou de divers DAAR. Cette section présente certains des problèmes propres à ces études. L'ARLA souligne toutefois que ces renseignements sont utiles mais qu'ils ne peuvent être utilisés que lorsque les données du PDP ou d'autres données de surveillance (USDA - Agricultural Research Service, USFDA, et/ou Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC) ne sont pas disponibles. Si les données du PDP ou d'autres programmes de surveillance sont disponibles, elles auront généralement préséance sur les données des études de rapprochement ou des études de dissipation des résidus.

A. But des études et recommandations quant au nombre et aux sites des essais en champ

Pour les études de rapprochement (utilisation de doses moindres), on concevra des essais côte à côte dans le but de comparer les niveaux de résidus résultant des applications aux conditions maximales prescrites par l'étiquette (soit ces conditions servant à déterminer les LMR) à ceux obtenus avec une gamme de doses habituelles d'application. On concevra les études sur la dissipation des résidus de la même façon, afin de comparer les niveaux de résidus sur les produits récoltés au DAAR minimum prescrit par l'étiquette (soit les conditions servant à déterminer les LMR) à ceux obtenus avec une gamme de DAAR couramment utilisés. Règle générale, on obtiendra de telles données comparatives de un à trois essais en champ, d'après le nombre d'essais recommandés dans les *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (à cet égard et pour d'autres renseignements concernant la conception d'essais en champ, consulter les tableaux de la directive d'homologation DIR98-02 *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (ARLA 1998).

Le tableau suivant présente le nombre minimum d'essais en champ recommandé pour les études de dissipation des résidus :

Nombre d'essais en champ sur les résidus recommandé selon les lignes directrices de l'ARLA pour déterminer les LMR	Nombre minimum de sites recommandés et régions recommandées pour les essais côte à côte (pour études de rapprochement ou étude de dissipation des résidus)	
	Nombre recommandé	Région(s) recommandée(s)
Plus de 12 essais	3 sites	1 site dans la plus importante région de production de cette denrée 1 site dans la deuxième plus importante région de production 1 site dans la région où l'on a trouvé la plus importante des MPEET ¹
De 6 à 12 essais	2 sites	1 site dans la plus importante région de production de cette denrée 1 site dans la région où l'on a trouvé la plus importante des MPEET ²
De 3 à 5 essais	1 site	1 site dans la plus importante région de production de cette denrée

¹ La MPEET est la moyenne la plus élevée des essais sur le terrain. Si aucune MPEET n'a été déterminée antérieurement (comme, par exemple, dans le cas d'un nouveau produit chimique ou encore une nouvelle utilisation d'un ancien produit antiparasitaire), cet essai devrait plutôt avoir lieu dans la région ayant la plus importante production de la denrée en question.

² Si cela coïncide avec la région ayant la plus importante production ou si aucune MPEET n'a été déterminée (comme, par exemple, dans le cas d'un nouveau produit chimique ou encore une nouvelle utilisation d'un ancien produit antiparasitaire), cet essai devrait plutôt avoir lieu dans la région ayant la deuxième plus importante production de la denrée.

Les données visant à établir des relations entre les niveaux de résidus et les doses d'application ou les DAAR devraient provenir des essais en champ effectués dans un même site et au même moment, compte tenu de l'incidence potentielle, sur les résultats, des conditions environnementales et de la variabilité de l'étude. Par conséquent, on ne peut généralement utiliser que les données provenant d'essais supervisés en champ conçus à cette fin et recueillis pour surveiller les effets des doses d'application ou des DAAR sur les niveaux des résidus. À titre d'exemple, il ne serait généralement PAS approprié de tenter d'établir une relation entre une dose d'application et les niveaux de résidus qui en résultent si les données, pour une certaine dose d'application, provenaient d'un essai en champ effectué en Ontario en 1992 et si d'autres données, à une dose différente, provenaient d'essais en champ effectués au même endroit, ou ailleurs, trois ans plus tard. De la même façon, il ne serait généralement PAS approprié de tenter d'établir une relation entre un DAAR et les niveaux de résidus qui en résultent si les données obtenues de DAAR différents provenaient d'essais en champ menés à différents endroits ou à différents moments. Dans tous les cas, les données fournies devraient inclure les registres de température et de précipitations pour rehausser l'évaluation de l'étude et de ses résultats.

Le tableau suivant présente le nombre minimum d'essais en champ recommandé pour les études de dissipation des résidus :

Nombre d'essais en champ sur les résidus recommandé selon les lignes directrices de l'ARLA pour déterminer les LMR	Nombre minimum de sites recommandés et régions recommandées pour les essais côte à côte (pour études de rapprochement ou étude de dissipation des résidus)	
	Nombre recommandé	Région(s) recommandée(s)
Plus de 12 essais	3 sites	1 site dans la plus importante région de production de cette denrée 1 site dans la deuxième plus importante région de production 1 site dans la région où l'on a trouvé la plus importante des MPEET ¹
De 6 à 12 essais	2 sites	1 site dans la plus importante région de production de cette denrée 1 site dans la région où l'on a trouvé la plus importante des MPEET ²
De 3 à 5 essais	1 site	1 site dans la plus importante région de production de cette denrée

¹ La MPEET est la moyenne la plus élevée des essais sur le terrain. Si aucune MPEET n'a été déterminée antérieurement (comme, par exemple, dans le cas d'un nouveau produit chimique ou encore une nouvelle utilisation d'un ancien produit antiparasitaire), cet essai devrait plutôt avoir lieu dans la région ayant la plus importante production de la denrée en question.

² Si cela coïncide avec la région ayant la plus importante production ou si aucune MPEET n'a été déterminée (comme, par exemple, dans le cas d'un nouveau produit chimique ou encore une nouvelle utilisation d'un ancien produit antiparasitaire), cet essai devrait plutôt avoir lieu dans la région ayant la deuxième plus importante production de la denrée.

Les données visant à établir des relations entre les niveaux de résidus et les doses d'application ou les DAAR devraient provenir des essais en champ effectués dans un même site et au même moment, compte tenu de l'incidence potentielle, sur les résultats, des conditions environnementales et de la variabilité de l'étude. Par conséquent, on ne peut généralement utiliser que les données provenant d'essais supervisés en champ conçus à cette fin et recueillis pour surveiller les effets des doses d'application ou des DAAR sur les niveaux des résidus. À titre d'exemple, il ne serait généralement PAS approprié de tenter d'établir une relation entre une dose d'application et les niveaux de résidus qui en résultent si les données, pour une certaine dose d'application, provenaient d'un essai en champ effectué en Ontario en 1992 et si d'autres données, à une dose différente, provenaient d'essais en champ effectués au même endroit, ou ailleurs, trois ans plus tard. De la même façon, il ne serait généralement PAS approprié de tenter d'établir une relation entre un DAAR et les niveaux de résidus qui en résultent si les données obtenues de DAAR différents provenaient d'essais en champ menés à différents endroits ou à différents moments. Dans tous les cas, les données fournies devraient inclure les registres de température et de précipitations pour rehausser l'évaluation de l'étude et de ses résultats.

B. Nombre de doses d'application ou de DAAR par essai

1. Études de rapprochement

Puisque le but des études de rapprochement (utilisation de doses moindres) est de comparer (ou « rapprocher ») les valeurs de résidus résultant de la dose maximale d'application à celles obtenues à des doses représentatives de ce qui s'utilise normalement, une des doses d'application de l'essai devrait être la dose maximale prescrite par l'étiquette (c.-à-d. cette dose qui sert à établir la LMR). On comparera les valeurs de résidus obtenues à d'autres doses à celles obtenues à la dose maximale afin d'établir la relation entre la dose et les concentrations anticipées de résidus. Au moins deux autres doses d'application (préférentiellement moindres) devraient faire l'objet d'essai afin que l'on puisse calculer la relation entre la dose et le niveau de résidus et s'en servir. Le titulaire de l'homologation ou tout autre promoteur d'essais devrait idéalement inclure dans ses essais en champ la dose maximale et la dose minimale d'application prescrites par l'étiquette ainsi qu'au moins une autre dose intermédiaire (préférentiellement une dose typique ou une dose à mi-chemin entre les doses minimale et maximale).

Dans certains cas, lorsque les études sont faites en vue de déterminer une relation entre la dose d'application et le niveau de résidus, il peut s'avérer préférable (surtout si l'on prévoit que le niveau de résidus sera inférieur à la limite de quantification (LQ)) pour le titulaire d'homologation ou le promoteur des essais d'utiliser dans ses études de rapprochement des doses exagérées pour tenter de calculer la relation entre la dose d'application et le niveau de résidu qui en résulte. Par exemple, si l'on prévoit des résidus minimes à la dose maximale prescrite sur l'étiquette, il peut être à conseiller d'effectuer l'étude de rapprochement à la dose maximale (1x) ainsi qu'à deux autres doses exagérées (p. ex., 2x et 3x) pour s'assurer d'obtenir des résultats de résidus quantifiables.

2. Études de dissipation des résidus

Puisque le but des essais de dissipation des résidus est d'établir une relation entre la concentration des résidus dans le temps, la personne présentant les données devrait soumettre un nombre suffisant de mesures de résidus pour permettre d'établir une relation en fonction du temps, pour la période d'intérêt (soit la gamme des DAAR typiques). En général, il s'agit des mesures de résidus prises à trois DAAR différents au moins (cinq étant davantage recommandé). On devrait choisir ces moments de façon à prendre davantage de mesures dans les périodes où la dissipation des résidus est plus rapide, afin de pouvoir déterminer une relation fiable.

Dans certains cas, lorsque les études sont faites pour déterminer la relation entre le moment de la récolte et le niveau de résidus, il peut s'avérer préférable (surtout si l'on prévoit que le niveau de résidus sera inférieur à la LQ) pour le titulaire ou le promoteur des essais de recueillir des échantillons avant le DAAR prescrit sur l'étiquette (surtout si la dissipation est rapide (pente abrupte) et les résidus au DAAR prescrit et à des DAAR plus longs ne se situent pas clairement dans la plage de quantification fiable). Par

exemple, si l'on prévoit des résidus minimes au DAAR prescrit, il peut être à conseiller de recueillir des échantillons pour les études de dissipation avant et après le DAAR prescrit sur l'étiquette pour s'assurer d'obtenir des mesures quantifiables de résidus.

C. Protocole d'échantillonnage recommandé

1. Nombre requis d'échantillons composites pour chacune des doses d'application ou DAAR

Pour chacun des essais en champ effectués dans le cadre d'une étude de rapprochement, il faut au moins trois échantillons indépendants pour chaque dose d'application testée. Par exemple, si l'on effectue des études sur l'utilisation de doses moindres en champ avec trois doses d'application potentielles (p. ex., $\frac{1}{2}\times$, $\frac{3}{4}\times$ et $1\times$ (dose maximale permise par l'étiquette)), il faudrait recueillir un total d'au moins neuf échantillons composites (trois pour chaque dose testée). De la même façon, pour chacun des essais en champ effectués dans le cadre d'une étude de dissipation des résidus, il faudrait au moins trois échantillons composites pour chaque DAAR testé, et au moins trois différents DAAR testés (de préférence cinq).

Par exemple, si l'on effectue des essais en champ sur la dissipation des résidus avec cinq DAAR potentiels (p. ex., 1, 2, 3, 5 et 7 jours d'attente avant récolte), il faudrait recueillir un total d'au moins quinze échantillons composites (trois pour chaque DAAR testé). En outre, pour les études de rapprochement comme pour les études de dissipation des résidus, on devrait recueillir des échantillons témoins avant l'application de tout pesticide.

De plus, le promoteur de l'essai devrait démontrer que les doses moindres ou les DAAR plus long donnent lieu à une diminution quantitative des niveaux de résidus et que le postulat de modèle mécaniste (soit une relation linéaire entre la dose d'application et le niveau de résidu dans le cas d'une étude de rapprochement, soit une décomposition du résidu de premier ordre en fonction du temps dans le cas d'une étude de dissipation des résidus) est une représentation adéquate de la réalité. Cette démonstration vise à s'assurer, avant de procéder aux techniques probabilistes pour préciser les estimations d'exposition, que les doses d'application ou les DAAR différents donnent vraiment lieu à des niveaux différents de résidus et qu'il est pertinent d'émettre le postulat, par exemple, d'une relation linéaire entre la dose d'application et le niveau de résidus ou encore de la décomposition de premier ordre du résidu en fonction du temps. L'Agence estime que si le demandeur ne démontre pas que des doses d'application moindres ou des DAAR plus longs donnent lieu à des niveaux inférieurs de résidus dans les cultures, alors il n'est pas pertinent d'incorporer de résultats de résidus soi-disant inférieurs dans l'analyse probabiliste.

L'incidence de cette directive est la suivante : le titulaire ou autre promoteur d'essai devrait s'assurer 1) de recueillir un nombre suffisant d'échantillons provenant des essais en champ, pour chacune des doses testées ou chacun des DAAR testés; 2) que la méthode analytique choisie est suffisamment spécifique et précise; 3) que les résultats obtenus sont

suffisamment constants afin que ces données de résidus puissent être utilisées dans une analyse de Monte Carlo. Il n'est pas vraiment utile d'effectuer des essais sur des doses moindres ou sur la dissipation des résidus (en vue de les intégrer à une analyse probabiliste) si l'on ne fournit pas suffisamment de données analytiques ou de sources d'échantillonnage pour démontrer que l'utilisation de doses moindres ou le choix de DAAR plus longs réduit réellement les quantités de résidus. Les annexes I et II présentent des exemples de détermination de la relation entre la dose d'application ou le DAAR et le niveau de résidu, pour les études de rapprochement et les études de dissipation des résidus, respectivement. C'est cette relation que l'ARLA utilisera pour ajuster les niveaux de résidus résultant de la dose maximale de 1x (tels que déterminés par les essais en champ sur la LMR) en fonction des résidus résultant de l'application des doses normalement utilisées; ou pour ajuster le DAAR prescrit par l'étiquette en fonction de délais habituels plus longs.

2. Portions individuelles par opposition à échantillonnage composite

Il importe que les essais en champ des études de rapprochement (utilisation de doses moindres) ou de dissipation des résidus puissent être directement comparables aux essais utilisés pour établir les LMR car c'est cette relation que l'on utilisera pour « ajuster » les mesures de résidus provenant des essais en champ visant à établir les LMR. Ainsi, les échantillons recueillis pendant les essais sur l'utilisation de doses réduites devraient être de la même grandeur que ceux recueillis pendant les essais visant à établir les LMR. Règle générale, cela veut dire que la grandeur des échantillons devrait être celle recommandée à la section 9 (essais sur les cultures en champ) des *Lignes directrices sur les résidus chimiques* de l'ARLA.

Néanmoins, bien que l'ARLA préfère que ce soient des échantillons *composites* que l'on recueille dans le cadre des essais en champ sur les doses moindres ou sur la dissipation de résidus, afin de pouvoir comparer les résultats avec ceux obtenus dans le cadre des essais en champ pour établir les LMR (dose maximale et DAAR minimum), l'Agence (tout comme l'OPP de l'EPA, le Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) et la FAO/OMS) se soucie des effets que cet échantillonnage composite peut avoir sur la variation dans l'ensemble des unités mesurées. Lorsque les estimations de résidus sont générées à partir des doses maximales d'application et des DAAR minimums (conditions les plus défavorables), l'ARLA croit qu'il y a un degré suffisant de surestimation compensatrice pour que la variation des unités individuelles ne pose problème. C'est-à-dire que compte tenu du fait que les données composites des essais en champ ne prennent pas en considération la réduction des résidus résultant de la transformation et de la cuisson à domicile, de la dégradation des résidus pendant le transport ou l'entreposage ou encore du fait que seulement quelques producteurs utilisent la dose maximale d'application et le DAAR minimum, l'ARLA estime que les échantillons *composites* de résidus des essais en champ sont adéquats pour évaluer les résidus potentiels dans les *portions individuelles*, dans le cadre des analyses alimentaires aiguës.

En incorporant la gamme des doses d'application et des DAAR dans un scénario probabiliste, la prudence inhérente aux données provenant des conditions d'essais les plus défavorables est érodée et l'ARLA peut décider de compenser cet effet avec des données statistiquement valides sur des échantillons individuels et/ou de la variation d'unité à unité. En d'autres mots, les méthodes décrites dans le présent document requièrent l'utilisation d'échantillons composites afin d'« ajuster » les valeurs de résidus obtenues des essais en champ visant à établir les LMR. Toutefois, si les facteurs d'ajustement résultant des études de rapprochement ou des études de dissipation des résidus sont incorporés dans l'évaluation du risque, l'ARLA craint que des échantillons composites puissent sous-estimer les concentrations les plus élevées de résidus (de la partie supérieure de la distribution) dans les échantillons de portion individuelle.

Ainsi, pour tenir compte de cette préoccupation dans son évaluation du risque, l'ARLA évaluera des considérations spécifiques au produit chimique en jeu afin de déterminer si le recours aux données composites des essais en champ de rapprochement ou de dissipation des résidus est acceptable. Cela comprendra entre autre la nature systémique du pesticide, le type de traitement et le calendrier des applications ainsi que la stabilité du pesticide (surtout après la récolte et pendant la transformation ou la cuisson des denrées), puisque ces facteurs ont une incidence sur la possibilité que les données d'échantillons composites recueillis à la récolte sous-estiment les résidus dans les échantillons de portion individuelle au moment de la consommation.

Si, des suites de l'examen de ces facteurs et d'autres éléments, l'ARLA détermine que les échantillons composites provenant des essais sur les doses moindres peuvent sous-estimer les risques pour un ou plusieurs sous-groupes de population, alors l'Agence examinera des voies alternatives. Une de celles-ci pourrait être, par exemple, une procédure de décomposition des échantillons qui tenterait de simuler des échantillons de portion individuelle. Comme nous l'avons mentionné antérieurement, le PDP de l'USDA fournit les données pour aider à décrire adéquatement le rapport entre les résidus présents dans les portions individuelles et ceux présents dans les échantillons composites. Il serait aussi possible d'effectuer une étude du panier de provisions pour des portions individuelles, pour une évaluation de palier 4, ce qui aurait pour conséquence de revenir à une évaluation de l'exposition qui serait uniquement basée sur les conditions maximales prescrites par l'étiquette; ou encore on pourrait calculer les résidus résultant des applications dans les conditions les plus défavorables dans une composante de la grosseur d'une portion individuelle, en supposant que tous les résidus de l'échantillon composite peuvent contribuer à la composante de la grosseur d'une portion individuelle. Si les titulaires d'homologation ou autres promoteurs d'essais ont des préoccupations à cet égard, il pourrait leur être utile d'incorporer à leurs essais en champ une étude sur la variabilité de l'échantillon composite par opposition à la portion individuelle. L'ARLA peut leur fournir les orientations sur la manière d'effectuer une telle étude (pouvant faire partie des essais sur les doses moindres).

Les titulaires d'homologation qui souhaitent effectuer des études de rapprochement ou de dissipation des résidus qui serviront aux évaluations probabilistes du risque alimentaire

aigu sont invités à contacter l'ARLA avant d'entreprendre ces études afin de s'assurer que le recours aux échantillons composites ne sous-estimera pas de façon importante les résidus présents dans les échantillons de portion individuelle. L'ARLA prévoit que pour de nombreux résidus non systémiques, de surface, qui se décomposent rapidement, les échantillons composites des études de dissipation des résidus seront acceptables.

D. Génération de données ajustées pour incorporation à l'analyse probabiliste

Pour les essais de rapprochement en champ, lorsque l'on détermine qu'il est approprié d'ajuster les niveaux de résidus résultant des essais en champ à la dose maximale et au DAAR minimum en fonction des renseignements obtenus dans le cadre des essais sur les doses moindres, il devient nécessaire d'incorporer ces données dans une analyse de Monte Carlo. La première étape de cette incorporation est d'ajuster les données des essais en champ préalablement obtenues pour déterminer les LMR en fonction des données sur les résidus que l'on aurait obtenues à des doses d'application moindres. Il est essentiel de *maintenir* la *variabilité* inhérente à la multitude d'essais en champ sur la LMR tout en *ajustant* les données pour tenir compte des doses d'application moindres. L'exemple fourni à l'annexe I illustre bien cet élément important. Dans cet exemple, on a développé une équation de régression à partir des essais en champ sur les doses moindres et on l'a utilisée pour établir une relation entre les résidus relatifs et la dose d'application relative. Cette équation est ensuite utilisée pour ajuster les valeurs originales de résidus (celles obtenues des essais en champ pour déterminer les LMR).

De la même façon, pour les essais en champ sur la dissipation des résidus, il est nécessaire d'incorporer ces données de dissipation des résidus dans une analyse probabiliste de façon à ce que les niveaux de résidus issus des essais à dose maximale et DAAR minimum soient ajustés, avec l'appui des renseignements obtenus des essais en champ effectués spécifiquement sur la dissipation des résidus. En gros, il s'agit d'ajuster mathématiquement (ou normaliser) les valeurs des résidus provenant des essais en champ effectués dans le but d'établir les LMR, afin de bien tenir compte de la dissipation des résidus avec le temps, et d'utiliser ces valeurs ajustées en fonction du temps, en proportions adéquates, dans les évaluations de l'exposition et du risque. L'exemple de l'annexe II illustre bien ce type d'ajustement.

E. Incorporation des données ajustées à l'analyse probabiliste

Une fois les données d'essais en champ ajustées pour tenir compte de l'utilisation soit de doses d'application moindres (dans le cas des études de rapprochement) soit de DAAR plus longs que le DAAR prescrit par l'étiquette (dans le cas des études de dissipation des résidus), il est nécessaire d'insérer ces données de résidus dans l'analyse probabiliste de façon à ce qu'elles soient choisies dans les proportions appropriées. Cet exercice est illustré aux annexes I et II; les valeurs factuelles d'entrée pour les analyses de Monte Carlo sont dérivées pour les études de rapprochement ou de dissipation, respectivement.

F. Renseignements supplémentaires

1. Incorporation des valeurs « inférieures à la limite de quantification » dans la relation de régression

Dans certains cas, les promoteurs d'essais peuvent constater que des résidus sont non détectés ou encore qu'ils sont détectés mais que leurs niveaux sont inférieurs à la LQ. La question se pose à savoir si ces valeurs doivent être incorporées dans la relation de régression et s'il en est ainsi, de quelle manière. L'ARLA croit qu'idéalement seul les mesures quantifiables de résidus devraient servir à établir une relation quantitative entre la dose d'application (ou le DAAR) et la concentration de résidus qui en résulte. Par conséquent, le promoteur devrait s'assurer, en choisissant bien les doses d'application testées (y compris des doses exagérées) et/ou les moments d'échantillonnage après récolte, d'obtenir des mesures quantifiables de résidus de ces essais en champ. Le promoteur n'est pas limité à utiliser les méthodes d'analyse réglementaires. L'ARLA encourage d'ailleurs le recours, si disponibles, à des méthodes d'analyse davantage spécifiques et sensibles. Compte tenu des importantes incertitudes quantitatives, l'ARLA n'incorporera généralement pas de mesures inférieures à la LQ dans ses analyses de régression (voir toutefois ci-dessous).

Habituellement (pour les essais sur la dissipation des résidus), cela veut dire qu'il faudra prendre un échantillonnage répété et fréquent pendant la période immédiatement après l'application (p. ex., un, deux, trois, cinq et sept jours) et diminuer l'échantillonnage (s'il en est) pendant les périodes plus tardives. Dans bon nombre de cas, cela se traduit par un échantillonnage initial à des DAAR plus courts que le délai minimum prescrit sur l'étiquette (il faut toutefois noter que ces concentrations ne seront utilisées que pour établir un taux de décomposition et qu'elle ne seront généralement pas utilisées directement dans l'analyse du risque alimentaire).

Dans le cas d'études de rapprochement, il peut quelquefois être utile d'effectuer des essais en champ à des doses exagérées (p. ex., 2x) afin que toutes les mesures de résidus soient supérieures au niveau de la LQ et puissent être utilisées dans l'analyse de régression. Il ne faudrait cependant pas trop exagérer les doses d'application (pas plus de 5x) car cela pourrait fondamentalement altérer les paramètres et processus de décomposition et on ne peut s'en servir pour compenser une méthode d'analyse qui s'avère dans l'ensemble inadéquate.

Cette restriction ne devrait pas constituer un obstacle sérieux à l'emploi courant de la méthode : si des résidus non quantifiables sont trouvés à la dose exagérée de 5x, alors on effectuerait généralement l'évaluation du risque en supposant que les résidus sont présents à 1/10 de la LQ et il est peu probable que les denrées testées représenteraient un élément de risque important ou que les parties soumettant les données aient jugé nécessaire d'effectuer des essais de rapprochement ou de dissipation de résidus. Il convient également de souligner que ces valeurs de résidus obtenues à un DAAR plus court que celui prescrit par l'étiquette ou avec une dose exagérée ne seront généralement

pas utilisées directement dans l'évaluation du risque mais qu'elles seront seulement utilisées pour établir les paramètres appropriés de décomposition ou les facteurs proportionnels des doses d'application.

En recommandant de ne pas utiliser de mesures sous la LQ dans les analyses de régression quantitatives pour déterminer l'effet de la dose d'application (ou d'un DAAR) sur les niveaux de résidus, l'ARLA souhaite encourager l'utilisation de doses exagérées afin d'obtenir des mesures de résidus qui soient adéquatement quantifiables. Néanmoins, l'ARLA prendra en considération et évaluera les données des essais en champ parmi lesquelles se trouvent des mesures qui sont sous la limite de quantification (SLQ) ou sous la limite de détection (SLD). Comme toujours, la personne chargée de l'examen à l'ARLA jugera elle-même, selon les particularités du cas, s'il est approprié d'incorporer les mesures SLQ ou SLD dans les estimations quantitatives de la relation. Dans de telles situations, l'ARLA étudiera probablement la robustesse de l'analyse de régression en effectuant une analyse de la sensibilité de la relation de régression. C'est-à-dire qu'il est possible d'évaluer la sensibilité de la relation finale estimée en ce qui a trait aux suppositions concernant les valeurs SLQ ou SLD, afin de déterminer si l'incorporation des mesures SLQ ou SLD affectera de façon significative le résultat de l'étude ou de l'évaluation.²

L'ARLA croit toutefois qu'il est inopportun de s'inquiéter d'une prépondérance potentielle de valeurs SLQ ou SLD lorsque les essais en champ sont effectués à la dose de $1\times$ et à des doses moindres. Les valeurs SLQ et SLD n'ont généralement pas d'effet significatif sur les ERA de l'ARLA et il est peu probable que des études de rapprochement ou de dissipation de résidus soient effectuées sur des cultures pour lesquelles l'on prévoit des valeurs de résidus SLQ ou SLD.

2. Extrapolation des résultats pour des cultures de même genre

L'ARLA, selon le cas, pourrait accepter l'extrapolation de données pour des cultures de même genre, si les pratiques culturales et les profils d'emploi sont semblables. L'ARLA s'attend au moins à ce que l'on utilise dans les études de rapprochement ou de dissipation des résidus le système de groupement des cultures utilisé pour établir les LMR (Section 15, *Lignes directrices sur les résidus chimiques*). En ce sens, les études menées sur trois cultures représentatives d'un même groupe (section 15 des lignes directrices) pourraient automatiquement être étendues à l'ensemble de ce groupe de cultures.³

² Dans tous les cas, si l'on juge qu'il est approprié d'incorporer les valeurs SLQ dans la relation quantitative de régression, il est alors important que ce soit la valeur actuelle estimée qui soit incorporée (et non une valeur par défaut de $\frac{1}{2}LQ$).

³ Au fur et à mesure que des données supplémentaires provenant d'essais de rapprochement ou de dissipation des résidus sont soumises et analysées, l'ARLA peut étudier plus en profondeur les présumées similarités et différences existant au sein des groupes de cultures et entre ceux-ci. L'Agence pourra donc donner davantage d'orientations au sujet de l'extrapolation possible pour d'autres groupes de cultures ou classifications.

3. Utilisation de techniques de régression linéaire multiple dans l'ajustement simultané de la dose d'application et des données de dissipation des résidus

L'ARLA reconnaît que dans certains cas il peut être avantageux d'ajuster les valeurs des essais au champ à dose maximale/DAAR minimum pour tenir compte des doses d'application inférieures à celles prescrites et couramment utilisées et de DAAR plus longs que ceux prescrits par l'étiquette. Dans ces cas, le promoteur des essais devrait envisager d'effectuer des essais en champ où il pourra recueillir *simultanément* les données ayant trait à la dose d'application et à la dissipation des résidus. Les renseignements sur les effets de la dose d'application *et* de la dissipation des résidus en fonction du temps peuvent alors être combinés et analysés à l'aide de techniques de régression linéaire multiple et ils pourraient être utilisés pour ajuster les données originales d'essais en champ pour toute combinaison de dose et de DAAR. En fait, ces renseignements pourraient aussi servir à vérifier mathématiquement une foule de combinaisons dose-DAAR pour déterminer quelle est la plus avantageuse en terme de réduction des risques (c.-à-d. pour maximiser la réduction des risques) tout en suivant des pratiques agricoles prudentes. Par conséquent, en ce qui a trait aux ressources à fournir, les promoteurs d'essais voudront probablement envisager la possibilité d'effectuer des essais dans lesquels la dose d'application et le DAAR varient de façon simultanée et utiliser une équation de régression linéaire multiple pour déterminer les facteurs de rapprochement (pour la dose d'application) et les facteurs de dissipation des résidus (pour le DAAR).

4. Exigences relatives aux essais en champ pour les pesticides contenant divers produits chimiques et/ou formes physiques

Tel que mentionné à la section 9 des *Lignes directrices sur les résidus chimiques*, la relation entre le niveau de résidu et la dose d'application peut varier selon les formes chimiques de la matière active (p. ex., la forme acide, saline ou ester d'un pesticide donné). On devrait comparer un composé représentant chaque forme chimique de la matière active pour plusieurs cultures représentatives afin de déterminer si la forme chimique du composé a un effet sur la relation entre la dose et le niveau de résidu. La relation peut aussi varier selon les classes de formulations (et d'autres aspects du profil d'emploi associés à l'application de ces formulations), comme des concentrés émulsifiables (EC), des poudres mouillables (WP), des granulés (G), des poudres (D), ou des formulations microencapsulées (Mcap). L'ARLA a regroupé ces classes de formulations, en fonction des différences potentielles dans la relation résidu/dose :

- Formulations solides non diluées (p.ex., D ou G);
- Formulations diluées dans l'eau (p. ex., WP ou EC);
- Formulations diluées dans l'huile ou autres solvants organiques (p. ex., EC ou émulsions inverses);
- Granulés à libération graduelle ou microencapsulés.

Les essais de dissipation de résidus devaient se faire dans des sites distincts, tel que décrit dans le présent document, pour chaque principale forme chimique ou physique dans chacun des groupes mentionnés ci-haut. L'Agence étudiera les arguments fournis pour la soumission d'un nombre inférieur d'essais selon la part détenue dans le marché. Les titulaires d'homologation ou parties intéressées qui ne sont pas certains de la façon de traduire les données de résidus d'une formulation à une autre, devraient s'adresser à l'Agence avant d'initier les essais en champ.

Liste des abréviations

% CT	pourcentage de la culture traité
AAC	Agriculture et Agroalimentaire Canada
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CSFII	Continuing Survey of Food Intake by Individuals (USDA)
D	poudre
DAAR	délai d'attente avant récolte
DEEM™	<i>Dietary Exposure Evaluation Model</i>
DEFRA	Department for Environment, Food and Rural Affairs
EC	concentré émulsifiable
EPA	United States Environmental Protection Agency
ERA	évaluation du risque alimentaire
EQR	étude quantitative des résidus
FAO	Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FIFRA	<i>Federal Fungicide, Insecticide, and Rodenticide Act</i>
FQPA	<i>Food Quality Protection Act</i>
G	granulé
GTT	Groupe de travail technique (ALENA)
ha	hectare
kg	kilogramme
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active
Mcap	microencapsulé
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPP	Office of Pesticide Programs (EPA)
OPPTS	Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances (EPA)
PDP	Pesticide Data Program (USDA)
RAD	<i>Règlement sur les aliments et drogues</i>
SLD	sous la limite de détection
SLQ	sous la limite de quantification
USDA	United States Department of Agriculture
USFDA	United States Food and Drug Agency
WG	granulés mouillables

Références

ARLA, Santé Canada. Directive d'homologation DIR98-02 *Lignes directrices sur les résidus chimiques*, 1998.

<http://hwcweb.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pubs/dir-f.html>

EPA. *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*, document provisoire 63 FR 59780, le 4 novembre 1998(a).

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/p29665.htm>

EPA. *Data for Refining Anticipated Residue Estimates used in Dietary Risk Assessments for Organophosphate Pesticide*, document provisoire 64 FR 16967, le 26 mars 1999(a).

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/April/Day-07/6033.pdf>

EPA. *Guidance for the Conduct of Bridging Studies for Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment*, document provisoire 64 FR 42372, le 29 juillet 1999(b).

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/August/Day-04/p20042.htm>

EPA. *Guidance for the Conduct of Residue Decline Studies for Use in Acute Dietary Probabilistic Risk Assessment*, document provisoire 64 FR 42372, le 29 juillet 1999(c).

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/August/Day-04/p20042.htm>

EPA. *Classification of Food Forms With Respect to Level of Blending. HED Standard Operating Procedure 99.6 (8/20/99)*, Memorandum de Margaret Stasikowski, directrice de la Health Effects Division aux employés de la Health Effects Division, le 20 août 1999(d).

EPA. *The Role of the Use-Related Information in Pesticide Risk Assessment and Risk Management*, document provisoire 64 FR 37977, le 29 juin 1999(e).

<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/July/Day-14/p17318.htm>

Annexe I Exemple d'étude de données de rapprochement et de la génération du fichier de données de résidus, en proportions adéquates, pour l'analyse probabiliste

Introduction

En vue de préciser les estimations de résidus pour une évaluation probabiliste, un titulaire d'homologation a effectué deux essais de doses moindres sur des poivrons d'Amérique. Un essai côte à côte en champ a eu lieu en Colombie-Britannique (C.-B.) tandis qu'un autre s'est tenu en Ontario. L'étiquette permet des doses d'application allant de 1,0 à 2,0 kg de matière active (m.a.)/ha, appliquées trois jours avant la récolte. Le titulaire a effectué chacun des deux essais à trois doses (2,0 kg m.a./ha, 1,5 kg m.a./ha et 1,0 kg m.a./ha; ce qui représente des doses d'application relatives de 1,0×, 0,75× et 0,5×, respectivement) et, dans chaque essai (avec un DAAR de 3 jours), il a recueilli trois échantillons composites (24 éléments individuels par échantillon composite) pour chaque dose. Il a analysé un total de 18 échantillons composites.

Les données que l'ARLA a obtenues indiquent que 25 % de la culture canadienne de poivrons d'Amérique est traitée avec le pesticide en question. De cette culture de poivrons d'Amérique traitée avec ce pesticide, 20 % est traitée à la dose de 1,0 kg m.a./ha, 50 % est traitée à la dose de 1,5 kg m.a./ha et 30 % est traitée à la dose de 2,0 kg m.a./ha.

Le titulaire a obtenu les résultats suivants lors de ces deux essais en champ sur les doses moindres :

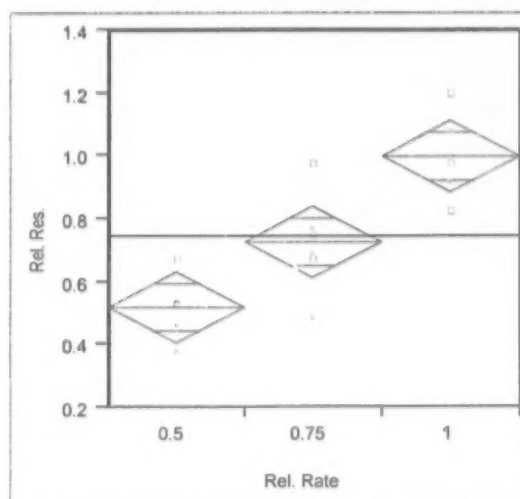
Dose (kg m.a./ha)	Niveau de résidus (ppm)
Colombie-Britannique	
2	0,2; 1,4; 1,3
1,5	0,9; 1,0; 0,7
1	0,6; 0,7; 0,6
Ontario	
2	1,1; 1,3; 1,6
1,5	0,9; 1,0; 1,3
1	0,6; 0,7; 0,9

Étape 1

Compte tenu des résultats des essais en champ présentés ci-dessus, l'ARLA effectuerait des analyses préliminaires des données pour s'assurer qu'il n'y a pas de différences systématiques entre les résultats des résidus de chacun des deux sites d'essais, notamment des tests

d'homogénéité de la variance pour vérifier que les hypothèses de régression linéaire sont satisfaites⁴.

Le tracé ci-contre illustre la dose d'application relative par rapport au niveau de résidus relatif. Plus précisément, le niveau relatif de résidus (c.-à-d. la concentration de résidus à une dose d'application donnée, quelle qu'elle soit, divisée par la valeur moyenne des résidus obtenue à la dose 1× de cet essai) est représenté en fonction de la dose d'application relative (c.-à-d. la dose d'application divisée par la dose maximale d'application). On peut constater qu'il n'y a aucune *différence systématique* évidente entre les résidus générés dans les essais menés en C.-B. et les résidus générés dans les essais en Ontario (comme l'indiquent respectivement les X verts et les carrés rouges)⁵. On constate la tendance (anticipée) à l'augmentation du niveau de résidus avec l'augmentation des doses d'application.



⁴ Avant d'effectuer toute régression linéaire pour établir une relation quantitative entre le résidu relatif et la dose relative d'application, il faut s'assurer que les variances ne diffèrent pas de façon importante entre les doses et les essais (c.-à-d. qu'il faut tester l'homogénéité de la variance). Bien que cet exemple ne l'illustre pas de façon précise, les tests de Bartlett et de Levine sont deux des tests que l'on peut utiliser pour déterminer l'homogénéité de la variance. Ces méthodes sont décrites en détail dans la publication de l'EPA intitulée *Guidance for Data Quality Assessments: Practical Methods for Data Analysis* (EPA, 1998). Cette détermination est un prérequis pour effectuer une régression linéaire valide (puisque la régression linéaire suppose que les variances sont égales).

⁵ Si le taux d'augmentation du résidu est influencé de manière significative par l'emplacement où les essais ont lieu, alors les alternatives possibles pourraient inclure l'utilisation de la pente la plus faible pour tous les emplacements ou l'utilisation de chaque rapport propre à une région dans une proportion appropriée pour le pourcentage de culture que l'on y produit.

Étape 2

Compte tenu des résultats présentés dans l'introduction et les résultats des analyses préliminaires des ÉTAPES 1 et 2, l'ARLA s'assurerait que les données obtenues des études en champ sur les doses moindres peuvent être légitimement combinées. Cela se ferait en procédant à une régression linéaire et à une analyse de variance avec l'équation suivante :

$$C_{rel} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \varepsilon$$

où C_{rel} représente la concentration relative du pesticide (comparée à 1× la dose), β_0 représente le point d'intersection avec l'axe des y, β_1 représente la pente (et représente l'augmentation de la concentration relative en fonction d'une augmentation de la dose relative), β_2 est le coefficient de la variable-indicateur « STATE » (une variable dont la valeur est de 0 ou 1 pour indiquer la région -- soit C.-B. (0) ou Ont. (1)), β_3 est le coefficient du paramètre d'interaction et ε représente l'erreur. Les résultats de la régression linéaire pour les données d'échantillon figurent aux encadrés « Analysis of Variance » et « Parameter Estimates » ci-contre.

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	3	0.72037222	0.240124	16.5490
Error	14	0.20313889	0.014510	Prob>F
C Total	17	0.92351111		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.1116667	0.152896	0.73	0.4772
Rel. Rate	0.9	0.196706	4.58	0.0004
STATE	-0.163889	0.216227	-0.76	0.4611
Rel. Rat*STATE	0.1266667	0.278184	0.46	0.6559

Pour déterminer si les deux régressions diffèrent, on confronte l'hypothèse nulle ($\beta_2=\beta_3=0$) à l'hypothèse opposée que les valeurs de β_2 et β_3 ne sont pas égales à 0 toutes les deux. Cela se fait de façon appropriée à l'aide du *test partiel F*. Le calcul est le suivant :

$$F^* = \frac{0,0213 + 0,00301}{2} \div \frac{0,2031}{18-4} = 0,838\sigma$$

Pour que la valeur alpha soit de 0,05 (par exemple), il faut que $F(0,95;2;14) = 3,7$. Puisque que $F = 3,7 > F^* = 0,838$, il n'y a pas lieu de conclure que les deux

fonctions de régression sont différentes (cela peut également se faire à l'aide d'un essai séquentiel (Type I) tel qu'illustré dans l'encadré ci-

dessous intitulé « Sequential (Type I) Tests ». Cette analyse montre que les résidus relatifs augmentent **effectivement** avec l'augmentation de la dose d'application, mais que la région ou

Sequential (Type I) Tests

Source	Nparm	DF	Seq SS	F Ratio	Prob>F
Rel. Rate	1	1	0.69600833	47.9678	<.0001
STATE	1	1	0.02135556	1.4718	0.2451
Rel. Rate*STATE	1	1	0.00300833	0.2073	0.6559

l'essai a lieu n'affecte pas de manière significative le taux relatif d'augmentation.⁶ Par conséquent, l'analyse de la régression peut se faire de façon légitime après avoir retiré de l'équation les paramètres de région (β_2) et d'interaction (β_3) et en adoptant, de fait, une valeur unique (uniforme) pour le taux relatif d'augmentation de la concentration de résidus.

Étape 3

À l'ÉTAPE 2, on a constaté que les paramètres de région et d'interaction (β_2 et β_3 dans l'équation de régression) n'étaient pas importants et pouvaient être éliminés de l'équation de régression. On peut donc modifier l'équation de la façon suivante :

$$C_{rel} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \varepsilon$$

Summary of Fit

RSquare	0.753655
RSquare Adj	0.738258
Root Mean Square Error	0.119243
Mean of Response	0.752222
Observations (or Sum Wgts)	18

On remarque, dans l'encadré « Parameter Estimates » pour cette nouvelle formule de régression, que le rapport t (*t Ratio*) pour la dose d'application relative (*Rel. Rate* (β_1)) est significatif ($p < 0,0001$) ce qui confirme que les résidus augmentent effectivement avec l'augmentation de la dose relative d'application. Fait important à souligner, la valeur estimée du paramètre *Rel. Rate* (β_1) est 0,9633. Il s'agit de l'estimation de l'augmentation relative des résidus que l'on utilisera ultérieurement pour ajuster les valeurs de résidus provenant des données des essais en champ. Compte tenu de la valeur de 0,1781 du *F-ratio* dans l'encadré ci-contre intitulé « Lack of Fit » ($p = 0,6790$), il n'y a pas de raison de conclure que le modèle linéaire ne décrit pas les données de façon adéquate.

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.0297222	0.107024	0.28	0.7848
Rel. Rate	0.9633333	0.13769	7.00	<.0001

Lack of Fit

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Lack of Fit	1	0.00266944	0.002669	0.1781
Pure Error	15	0.22483333	0.014989	Prob>F
Total Error	16	0.22750278		0.6790
				Max RSq
				0.7565

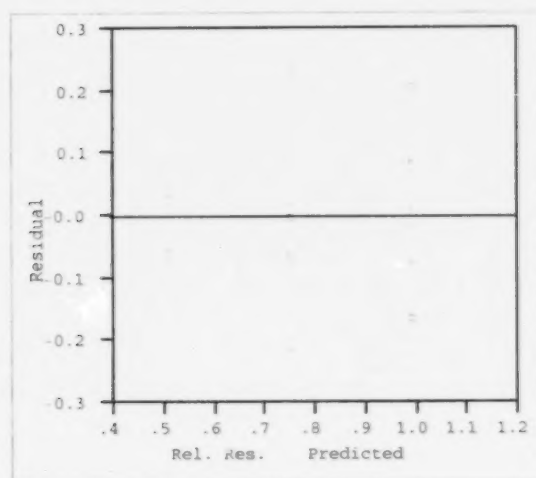
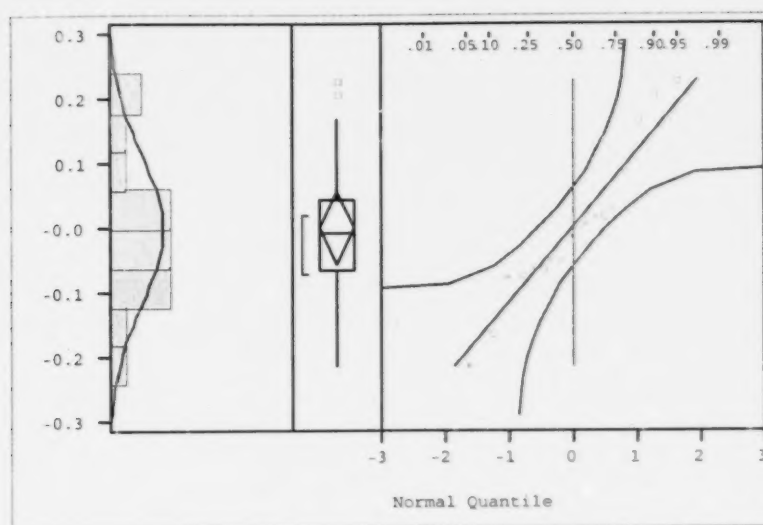
⁶ Ici encore, si le taux d'augmentation du résidu est influencé de manière significative par l'emplacement où les essais ont lieu, alors les alternatives possibles pourraient inclure l'utilisation de la pente la plus faible pour tous les emplacements ou l'utilisation de chaque rapport propre à une région dans une proportion appropriée pour le pourcentage de culture que l'on y produit.

À ce point, l'ARLA examinerait les tracés graphiques des résidus en fonction soit des valeurs ajustées soit de la variable explicative de la dose d'application pour confirmer qu'aucun patron n'est évident. L'Agence produirait également un tracé normal et un tracé en boîte pour vérifier que les valeurs de résidus ont une distribution à peu près normale (voir Figure A.1.1). Tous ces tracés viendraient appuyer la pertinence du modèle de régression utilisé pour ces données.

Il faut souligner que si la valeur de « t-ratio » du paramètre « Rel. Rate » de l'encadré « Parameter Estimates » (ou dans ce cas-ci l'équivalent de « F-ratio » de l'encadré « Analysis of Variance ») n'était pas significative,

Analysis of Variance				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.69600833	0.696008	48.9494
Error	16	0.22750278	0.014219	Prob>F
C Total	17	0.92351111		<.0001

l'ARLA pourrait conclure qu'il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le niveau relatif des résidus et la dose d'application. Dans un tel cas, l'ARLA pourraient décider de ne pas utiliser les données de résidus fournies par cette étude et l'analyse probabiliste pourrait s'en tenir aux données de résidus obtenues des essais en champ avec dose maximale et DAAR minimum conçus dans un premier temps pour établir les limites de tolérance dans les cultures de poivrons d'Amérique. Les renseignements sur les doses d'application typiques pourraient ne pas être incorporés de façon quantitative à l'analyse. L'Agence pourrait en arriver à une conclusion semblable si la valeur du « F-ratio » dans l'encadré « Lack of Fit » était significative : dans ce cas, l'ARLA pourrait, à partir de ces données, conclure qu'il existe suffisamment de preuve contre l'hypothèse d'une relation linéaire entre la dose d'application et les niveaux de résidus, qu'il n'est pas approprié d'incorporer ces données dans une analyse probabiliste et qu'il faut envisager d'autres méthodes d'analyse.



Test for Normality	
Shapiro-Wilk W Test	
W	Prob<W
0.937965	0.2719

Figure A.1.1 Tracés graphiques d'une analyse de données provenant d'une étude de rapprochement

Étape 4

Dans un premier temps, on a effectué un total de cinq essais à la dose maximale et DAAR minimum pour établir les LMR; pendant ces essais, on a recueilli et analysé un total de dix échantillons composites de poivrons d'Amérique (soit deux par essai)⁷. Conformément aux lignes directrices (*Lignes directrices sur les résidus chimiques*), les essais ont eu lieu dans les régions géographiques appropriées et en nombre approprié de façon à ce qu'ils représentent adéquatement la production nationale. Les résultats obtenus étaient les suivants :

Essai	Niveau de résidus (ppm)
1	1,8, 1,4
2	0,8, 1,2
3	1,8, 1,6
4	1,4, 1,5
5	1,4, 1,8

D'après les données d'essais en champ sur les doses moindres nouvellement soumises, l'Agence a déterminé (voir l'encadré « Parameter Estimates » de l'ÉTAPE 3) que la relation appropriée entre les niveaux relatifs de résidus et la dose relative d'application était la suivante :

$$C_{rel} = 0,030 + 0,963 \times \text{dose relative d'application} + \varepsilon$$

C'est cette relation dont on se servirait pour ajuster les résultats obtenus des dix échantillons composites provenant des cinq essais en champ menés à la dose maximale et au DAAR minimum (énumérés ci-dessus), effectués dans un premier temps pour établir les LMR, aux résultats que l'on obtiendrait à des doses et des DAAR davantage représentatifs ce qui s'utilise normalement. À titre d'exemple, si une des valeur de résidus résultant d'une application à dose maximale (1× dose de 2 kg m.a./ha) et à DAAR minimum était de 1,8 ppm (comme dans l'essai 1 ci-dessus), on ajusterait cette valeur pour une dose de 1,5 kg m.a./ha (0,75×) en multipliant 1,8 ppm par 0,963 x 0,75 et en ajoutant 0,030. On obtiendrait alors une valeur de résidu ajustée de 1,33 ppm. Chacune des dix valeurs (dose maximale 1× et DAAR minimum) serait ainsi ajustée pour donner un ensemble de dix valeurs de résidus pertinentes pour la dose de 0,75×. Une

⁷ Cet exemple est donné à des fins de démonstration seulement. Les lignes directrices de l'ARLA recommandent en fait huit essais en champ sur les poivrons d'Amérique et un minimum de seize échantillons; par conséquent il est peu probable que dix échantillons composites provenant de cinq essais en champs seraient jugés adéquats pour utilisation dans une analyse probabiliste du risque. Les cinq essais en champs mentionnés ici ne sont donnés qu'à titre d'exemple.

opération semblable permettrait d'ajuster les mêmes dix valeurs maximales pour une dose de $0,5\times$ (soit 1,0 kg m.a./ha) (qui, dans le cas de la valeur de 1,8 ppm produirait un niveau ajusté de résidus de 0,90 ppm). De cette façon, l'ARLA élaborerait à partir des dix échantillons composites recueillis dans un premier temps pour établir les LMR, une série de dix valeurs comparables représentant les niveaux anticipés de résidus pour une dose de $0,75\times$ ainsi qu'une série de dix valeurs comparables représentant les niveaux anticipés de résidus pour une dose de $0,5\times$. Ces niveaux ajustés pour les données d'échantillon sont présentés dans le tableau qui suit :

Essai	Niveaux de résidus (ppm)	Niveaux ajustés de résidus (ppm)	
	$1\times$	$0,75\times$	$0,5\times$
1	1,8; 1,4	1,33; 1,04	0,90; 0,70
2	0,8; 1,2	0,60; 0,89	0,41; 0,60
3	1,8; 1,6	1,33; 1,18	0,89; 0,80
4	1,4; 1,5	1,04; 1,11	0,70; 0,75
5	1,4; 1,8	1,04; 1,33	0,70; 0,89

En utilisant les séries de valeurs ajustées de résidus qui correspondent aux doses d'application pour lesquelles des données d'utilisation existent, il faut maintenant insérer ces valeurs (dans les proportions adéquates) dans une analyse probabiliste. Il est essentiel, par exemple, que si seulement 6 % de la culture est traité à la dose maximale, qu'il y ait seulement une probabilité de 6 % de choisir une valeur de résidu qui représente cette dose.

L'Agence a déterminé, à partir des données d'utilisation disponibles, que seulement 25 % de la culture de poivrons d'Amérique est traité avec le pesticide d'intérêt (tel que mentionné dans la section d'introduction de cet exemple). De ce pourcentage, 20 % des poivrons sont traités à la dose de 1,0 kg m.a./ha, 50 % à la dose de 1,5 kg m.a./ha et 30 % à la dose de 2,0 kg m.a./ha (ce qui représente respectivement $0,5\times$, $0,75\times$ et $1\times$ la dose maximale). En conséquence, les données provenant des essais en champ avec dose maximale et DAAR minimum effectués pour déterminer les LMR seront ajustées pour tenir compte des niveaux inférieurs de résidus (*tel que déterminé à l'étape 3 et répété à l'étape 4*), dans les proportions adéquates (*en fonction des données et renseignements sur le pourcentage de culture traité et les doses utilisées, fournies dans l'introduction de cet exemple*). Selon ces renseignements, pour toute analyse de Monte Carlo, 20 %, 50 % et 30 % du fichier d'entrée de denrées traitées devrait contenir les données représentatives de traitements aux doses de 1, 1,5 et 2 kg m.a./ha, respectivement. En plus, le fichier pour l'analyse de Monte Carlo devrait être conçu de façon à ce qu'il n'y ait que 25 % de probabilité de choisir une denrée traitée (et donc une probabilité de 75 % de choisir une denrée non traitée avec conséquemment des niveaux de résidus de zéro).

Pour cela, il faudrait entrer trois fois dans le fichier Monte Carlo les dix valeurs originales de résidus représentant la dose de $1\times$ des essais en champ de LMR à la dose maximale et DAAR minimum; il faudrait entrer cinq fois les dix valeurs ajustées de résidus représentant la dose de

0,75× et entrer deux fois les dix valeurs ajustées représentant la dose de 0,5× afin de reproduire adéquatement la proportion de 3:5:2 des doses de 1×, 0,75× et 0,5×⁸. Cela donnera un fichier contenant 100 valeurs positives de résidus représentant la quantité de « non zéros ». Pour représenter la fraction non traitée de la denrée (soit la portion ayant des valeurs de résidus de vrai zéro), il faudrait entrer 300 valeurs « zéro ». Ainsi, on obtiendrait un fichier contenant 400 niveaux de résidus de zéros potentiels ou de non zéros, desquels 300 (ou 75 %) représenteraient les zéros des denrées non traitées et 100 (ou 25 %) représenteraient les denrées traitées dans les proportions reflétant adéquatement les ratios de 3:5:2 pour les doses de 2,0, 1,5 et 1,0 kg m.a./ha, respectivement.

Les résultats de cette analyse figurent au tableau de la page suivante avec les expositions (estimées au moyen du logiciel DEEMTM) pour la population canadienne et les enfants âgés de un à six ans, aux 99,9^e, 99^e et 95^e centiles, pour les consommateurs seulement.

Méthode	Exposition estimée à l'aide du logiciel DEEM (consommateurs seulement) en mg/kg/jour (exposition relative ^a)					
	Population canadienne en général			Enfants de un à six ans		
	99,9 ^e	99 ^e	95 ^e	99,9 ^e	99 ^e	95 ^e
Si l'on suppose un traitement à 1× la dose	0,0229 (1,00)	0,00830 (1,00)	0,00089 (1,00)	0,02986 (1,00)	0,01437 (1,00)	0,00233 (1,00)
Traitement probabiliste - distribution de doses probables (1×, 0,75× et 0,5×)	0,01843 (0,81)	0,00638 (0,77)	0,00067 (0,75)	0,02484 (0,83)	0,01116 (0,77)	0,001807 (0,77)

^a Exposition relative à l'exposition estimée en supposant que toutes les applications ont lieu à la dose maximale de l'étiquette.

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessus, l'utilisation probabiliste d'une distribution complète de doses d'application (soit 1×, 0,75× et 0,5×) donne lieu à des estimations d'exposition plus faibles que si l'on avait fait le calcul en supposant que tous les traitements ont lieu uniquement à la dose maximale d'application. Par exemple, au 99,9^e centile pour la population canadienne générale, le traitement probabiliste donne une estimation d'exposition de seulement 81 % de ce qu'elle serait si l'exposition avait été estimée à la dose maximale

⁸ D'une autre façon (et équivalente), ces valeurs de résidus pourraient être insérées dans quatre fichiers distincts (chacun représentant les valeurs relatives de doses de 0 (pour les denrées non traitées), 1×, 0,75× et 0,5×) avec les probabilités correspondantes de 75 %, 7,5 %, 12,5 % et 5 %, respectivement.

seulement. Pour les enfants âgés de un à six ans, ce pourcentage est de 83 %. Par conséquent, l'incorporation d'une distribution de doses d'application dans l'évaluation de l'exposition et du risque peut donner des estimations d'exposition significativement moindres.

RÉFÉRENCE

EPA. *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*, EPA QA/G9 QA-97 Version, Office of Research and Development, 1998. (EPA/600/R-96/084)
<http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf>

Annexe II Exemple d'étude de données de dissipation des résidus et de la génération du fichier de données de résidus, en proportions adéquates, pour l'analyse probabiliste

Introduction

En vue de préciser les estimations de résidus pour une évaluation probabiliste, un titulaire d'homologation a effectué deux essais en champ sur les poivrons d'Amérique avec un échantillonnage à divers moments après l'application de pesticide. Un essai côte à côte en champ a eu lieu en Colombie-Britannique (C.-B.) tandis qu'un autre s'est tenu en Ontario. L'étiquette permet un DAAR de trois jours. Dans chaque essai, on a relevé les échantillons un, deux, trois, cinq et sept jours après le traitement et pour chacun de ces DAAR, on a recueilli trois échantillons composites (24 éléments individuels par échantillon composite). On a donc analysé un total de 30 échantillons composites.

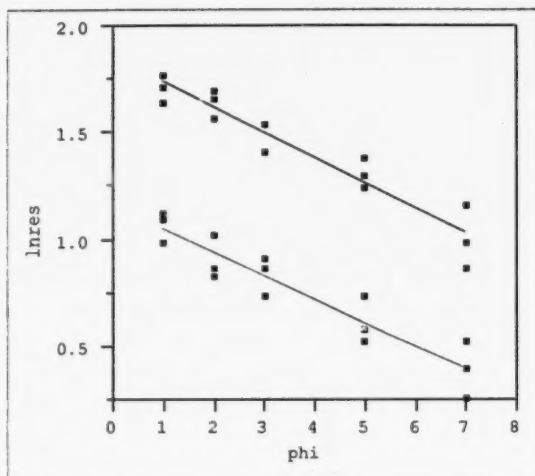
Les données de l'ARLA indiquent que 25 % des poivrons d'Amérique sont traités avec le pesticide en question. De ce pourcentage, 20 % des poivrons traités sont récoltés 3 jours après le traitement (soit au DAAR prescrit par l'étiquette), 30 % des poivrons sont récoltés 5 jours après le traitement et le 50 % qui reste est récolté 10 jours après le traitement.

Les résultats des deux essais en champ faits par le titulaire d'homologation sont les suivants :

DAAR (jour)	Niveau de résidus (ppm)
Colombie-Britannique	
1	3,1; 3,0; 2,7
2	2,8; 2,4; 2,3
3	2,5; 2,4; 2,1
5	2,1; 1,8; 1,7
7	1,7; 1,5; 1,3
Ontario	
1	5,9; 5,6; 5,2
2	5,5; 5,3; 4,8
3	4,7; 4,7; 4,1
5	4,0; 3,7; 3,5
7	3,2; 2,4; 2,7

Étape 1

D'après les résultats des essais en champ présentés ci-dessus, l'ARLA effectuerait une analyse exploratoire des données et supposerait, comme hypothèse de départ, que la dissipation des résidus est de premier ordre en ce qui a trait à la concentration. Cette analyse inclurait aussi des tests d'homogénéité de la variance pour vérifier si les hypothèses de régression linéaire sont bien satisfaites. Plus précisément, avant d'effectuer l'analyse de régression linéaire pour estimer la dissipation des résidus en C.-B. ou en Ontario, il faudrait vérifier que les variances des valeurs de résidus ne diffèrent pas de façon significative avec le DAAR et les sites d'essais (c.-à-d. un test d'homogénéité de la variance).⁹



L'encadré ci-dessus illustre un tracé du logarithme naturel des résidus (*lnres*) en fonction du DAAR. La droite dans la partie inférieure du graphique représente la dissipation des résidus au site de C.-B. et celle dans la partie supérieure du graphique représente la dissipation au site ontarien. Il ne semble pas y avoir de différences systématiques entre les taux de dissipation des résidus de ces deux provinces (c.-à-d. que les pentes, représentant le taux de décomposition, paraissent semblables)¹⁰. En outre, on remarque une tendance statistiquement significative (prévue) dans les deux essais, à savoir la diminution des résidus avec l'augmentation du DAAR, comme l'indiquent les coefficients de DAAR de $-0,1092 \text{ jour}^{-1}$ et $-0,1171 \text{ jour}^{-1}$ (valeur de $p < 0,001$) des sites de la C.-B. et de l'Ontario, respectivement :

⁹ Bien que cet exemple ne l'illustre pas de façon précise, les tests de Bartlett et de Levine sont deux des tests que l'on peut utiliser pour déterminer l'homogénéité de la variance. Ces méthodes sont décrites en détail dans la publication de l'EPA intitulée *Guidance for Data Quality Assessments: Practical Methods for Data Analysis*; (EPA 1998). Cette détermination est un prérequis pour effectuer une régression linéaire valide (puisque la régression linéaire suppose que les variances sont égales).

¹⁰ S'il y avait une quelconque indication de différences importantes entre les essais en champ, on procéderait alors à une analyse cas par cas qui comprendrait l'utilisation du taux de dégradation le plus lent pour tous les sites d'essai ou bien l'utilisation de chaque taux régional, en proportion au pourcentage de culture que l'on y produit.

Site ontarien :

Parameter Estimates						
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	1.8600116	0.042471	43.79	<.0001	1.7682588	1.9517643
phi	-0.117173	0.010124	-11.57	<.0001	-0.139044	-0.095302

Site de C.-B. :

Parameter Estimates						
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	1.1634715	0.046888	24.81	<.0001	1.0621762	1.2647669
phi	-0.109228	0.011176	-9.77	<.0001	-0.133373	-0.085082

Étape 2

D'après les résultats des essais en champ et ceux de l'analyse préliminaire présentés ci-dessus, l'ARLA vérifierait habituellement si les données des études de dissipation des résidus peuvent être légitimement combinées. Cela pourrait se faire en procédant à une régression linéaire et à une analyse de variance à l'aide de l'équation suivante :

$$\ln C_i = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \varepsilon$$

où β_0 représente le logarithme naturel du point d'intersection avec l'axe des y (C_0), β_1 représente la pente (et représente le taux de décomposition de premier ordre), β_2 est le coefficient de la variable-indicateur « STATE » (la variable de valeur 0 ou 1 qui indique la région -- soit C.-B. (0) ou Ont. (1)) et β_3 est le coefficient du paramètre d'interaction. Les résultats de la régression linéaire pour les données d'échantiion figurent aux encadrés « Summary of Fit » et « Parameter Estimates ».

Summary of Fit

RSquare	0.961453
RSquare Adj	0.957006
Root Mean Square Error	0.088958
Mean of Response	1.10422
Observations (or Sum Wgts)	30

Dans l'encadré « Parameter Estimates » ci-contre, on constate que la valeur *t-ratio* du DAAR (β_1) est significative ($t = -10,99$; $p < 0,001$) tandis que la valeur de *t-ratio* du paramètre d'interaction β_3 ($t = 0,53$, $p = 0,6027$) ne l'est pas¹¹. Cela indique que les résidus de dissipation

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	1.8600116	0.044734	41.58	<.0001
phi	-0.117173	0.010663	-10.99	<.0001
State	-0.69654	0.063263	-11.01	<.0001
phi*State	0.0079454	0.01508	0.53	0.6027

¹¹ Dans ce cas-ci, le test t s'avère approprié car il n'y a que deux essais. Pour les cultures qui requièrent trois essais, il serait pertinent de tester qu'aucune pente de régression ne diffère et un deuxième terme d'interaction (β_4) serait nécessaire pour bien coder les variables. Dans un tel cas, le test partiel F (et non le test t) serait la procédure statistique appropriée à suivre.

effectivement avec une augmentation du DAAR mais que le taux de dissipation n'est **pas** affecté de manière significative par la région où a lieu l'essai.¹² Par conséquent, l'analyse de régression peut être effectuée de façon légitime après que l'on ait retiré de l'équation le paramètre d'interaction et adopté, de fait, une valeur unique (uniforme) pour le taux de dissipation des résidus.

Étape 3

Puisque nous avons précédemment conclu que le paramètre d'interaction (β_3 dans l'équation de régression ci-dessus) n'était pas important et qu'il pouvait être éliminé de l'équation de régression, on peut donc réécrire l'équation ainsi, de façon à exclure le terme interaction non significatif :

$$\ln C_t = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \varepsilon$$

On remarque, dans les encadrés « Summary of Fit » et « Parameter Estimates » pour cette nouvelle équation de régression que le coefficient de corrélation de 0,961 démontre qu'une partie importante de la variation dans les valeurs de résidus s'explique par le DAAR et que le *t-ratio* pour le DAAR (β_1) est significatif ($p < 0,001$), ce qui confirme que les résidus se dissipent avec des

DAAR prolongés. Fait important à souligner, la valeur estimée du paramètre DAAR (β_1) est - 0,1132. Il s'agit de l'estimation de la constante de décomposition de premier ordre pour les deux essais (c.-à-d. la valeur de β_1 dans l'équation ci-dessus) que l'on utilisera ultérieurement pour ajuster les valeurs de résidus provenant des données des essais en champ. D'après la valeur de 0,2759 du *F-ratio* dans l'encadré ci-contre intitulé « Lack of Fit » ($p = 0,9562$), il n'y a pas de raison de conclure que le modèle de décomposition de premier ordre ne décrit pas les données de façon adéquate.

Summary of Fit

RSquare	0.961042
RSquare Adj	0.958156
Root Mean Square Error	0.08776
Mean of Response	1.10422
Observations (or Sum Wgts)	30

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	1.8457099	0.035079	52.62	<.0001
phi	-0.113201	0.007438	-15.22	<.0001
State	-0.667937	0.032045	-20.84	<.0001

¹²

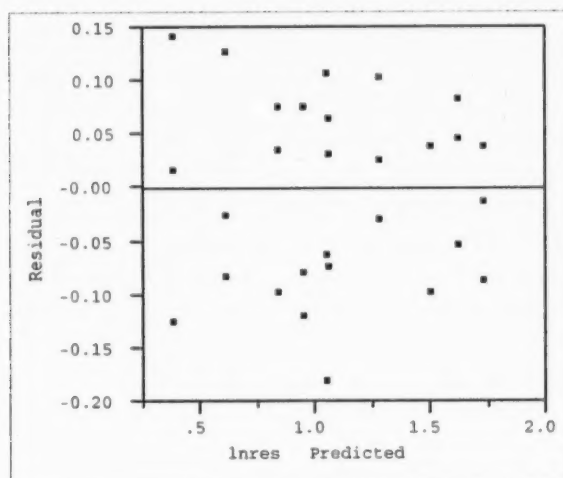
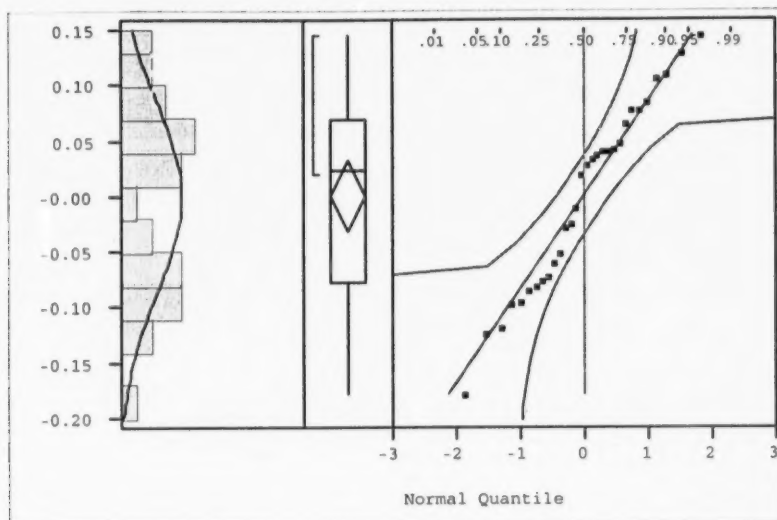
Ici encore, si le taux de dissipation des résidus est affecté de manière significative par la région où a lieu l'essai, alors les alternatives possibles pourraient inclure l'utilisation du le taux le plus lent pour tous les sites d'essais ou l'utilisation de chaque taux de dégradation propre à une région dans une proportion appropriée au pourcentage de la culture que l'on y produit.

À ce point, il serait pertinent d'examiner les tracés graphiques des résidus en fonction soit des valeurs ajustées soit de la variable explicative du DAAR pour confirmer qu'aucun patron n'est évident. L'Agence produirait également un tracé normal et un tracé en boîte pour vérifier que les valeurs de résidus ont une distribution à peu près normale et un test de Shapiro-Wilk pour confirmer la normalité. Tous ces tracés et tests statistiques (Figure A.2.1) viendraient appuyer la pertinence du modèle de régression utilisé pour ces données.

Lack of Fit				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Lack of Fit	7	0.01831394	0.002616	0.2759
Pure Error	20	0.18963568	0.009482	Prob>F
Total Error	27	0.20794963		0.9562
				Max RSq
				0.9645

Analysis of Variance				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	5.1298047	2.56490	333.0247
Error	27	0.2079496	0.00770	Prob>F
C Total	29	5.3377543		<.0001

Il faut souligner que si les valeurs de « t-ratio » du DAAR (paramètre « PHI ») de l'encadré « Parameter Estimates » (ou dans ce cas-ci l'équivalent de « F-ratio » de l'encadré « Analysis of Variance ») n'étaient pas significatives, il n'y aurait pas de relation statistiquement significative entre le niveau relatif des résidus et le DAAR. Dans ce cas, l'ARLA pourrait ne *pas* utiliser les données de dissipation de résidus fournies par cette étude et l'analyse probabiliste pourrait s'en tenir aux données de résidus obtenues des essais en champ avec dose maximale et DAAR minimum conçus au départ pour établir les LMR dans les cultures de poivrons d'Amérique. Les renseignements sur les DAAR typiques pourraient ne pas être incorporés à l'analyse et il faudrait s'en remettre à une autre méthode. L'Agence pourrait en arriver à une conclusion semblable si la valeur du « F-ratio » dans l'encadré « Lack of Fit » était significative : dans ce cas, l'ARLA pourrait, de ces données, conclure qu'il existe suffisamment de preuve contre l'hypothèse de décomposition de premier ordre des résidus en fonction du temps, qu'il n'est pas approprié d'incorporer ces données dans une analyse probabiliste et qu'il faut envisager d'autres méthodes d'analyse.



Test for Normality	
Shapiro-Wilk W Test	
W	Prob<W
0.961600	0.3842

Figure A.2.1 Tracés graphiques de l'analyse de données provenant d'une étude de dissipation des résidus.

Étape 4

Dans un premier temps, on a effectué un total de cinq essais à la dose maximale et DAAR minimum pour établir les LMR; pendant ces essais, on a recueilli et analysé un total de dix échantillons composites de poivrons d'Amérique (soit deux par essai)¹³. Conformément aux lignes directrices (*Lignes directrices sur les résidus chimiques*), les essais ont eu lieu dans les régions géographiques appropriées et en nombre approprié de façon à ce qu'ils représentent adéquatement la production nationale. Les résultats obtenus étaient les suivants :

Essai	Niveau de résidus (ppm)
1	5,2; 5,4
2	2,8; 3,2
3	1,8; 1,6
4	1,4; 1,5
5	1,4; 1,8

D'après les données d'essais en champ sur la dissipation des résidus, l'Agence a déterminé antérieurement (à l'étape 3) que l'estimation appropriée de la dissipation des résidus (selon un processus de dégradation de premier ordre) est de $0,1132 \text{ jour}^{-1}$. Par conséquent, l'équation appropriée pour ajuster chacun des DAAR initiaux résultant des essais en champ à dose maximale et DAAR minimum est la suivante :

$$C_{t=T} = C_{t=\text{minDAAR}} \times e^{(\beta_2 \times (n - \text{minDAAR}))}$$

où $C_{t=\text{minDAAR}}$ est la valeur de résidus que l'on doit ajuster (c.-à-d. le résidu échantillonné au DAAR minimum dans les essais initiaux), β_2 est la constante de dissipation des résidus préalablement déterminée et « n » représente le nombre normal de jours après traitement où la récolte a lieu. C'est cette relation qui serait utilisée pour ajuster les résultats des dix échantillons composites des cinq essais en champ effectués dans un premier temps pour établir les LMR, par rapport aux résultats que l'on obtiendrait à divers DAAR davantage représentatifs de ce qui s'utilise normalement. À titre d'exemple, si une des valeur de résidus résultant de l'application de la dose maximale (1x) et du DAAR de trois jours prescrits par l'étiquette était de 5,2 ppm (comme dans l'essai 1 ci-dessus), on ajusterait cette valeur comme suit pour des DAAR de six et dix jours :

¹³

Cet exemple est donné à des fins de démonstration seulement. Les lignes directrices de l'ARLA recommandent en fait huit essais en champ sur les poivrons d'Amérique et un minimum de seize échantillons; par conséquent il est peu probable que dix échantillons composites provenant de cinq essais en champs seraient jugés adéquats pour utilisation dans une analyse probabiliste du risque. Les cinq essais en champs mentionnés ici ne sont donnés qu'à titre d'exemple.

DAAR de six jours : $C_{t=6 \text{ jours}} = 5,2 \text{ ppm} \times e^{(-0,113)(6-3)} = 5,2 \text{ ppm} \times 0,7125 = 3,70 \text{ ppm}$

DAAR de dix jours : $C_{t=10 \text{ jours}} = 5,2 \text{ ppm} \times e^{(-0,113)(10-3)} = 5,2 \text{ ppm} \times 0,4534 = 2,36 \text{ ppm}$

Chacune des dix valeurs (dose maximale 1x et DAAR minimum) serait ainsi ajustée pour donner un ensemble de valeurs de résidus représentant tout DAAR voulu. De cette façon on pourrait élaborer, à partir des dix échantillons composites recueillis dans un premier temps pour établir les LMR, une série de valeurs comparables représentant les niveaux anticipés de résidus pour des divers DAAR. Ces niveaux ajustés pour les données d'échantillon sont présentés dans le tableau qui suit :

Essai	Niveau de résidus (ppm)	Niveau ajusté de résidus (ppm)	
	3 jours	6 jours	10 jours
1	5,2, 5,4	3,7, 3,9	2,4; 2,4
2	2,8, 3,2	2,0, 2,3	1,3; 1,5
3	1,8, 1,6	1,3, 1,1	0,82; 0,73
4	1,4, 1,5	1,0, 1,1	0,63; 0,68
5	1,4, 1,8	1,0, 1,3	0,63; 0,82

Étape 5

Étant donné que les séries de valeurs ajustées de résidus (ci-dessus) correspondent aux DAAR pour lesquelles des données d'utilisation existent, il faut maintenant insérer ces valeurs (*dans les proportions adéquates*) dans une analyse probabiliste. Il est essentiel, par exemple, que si seulement 5 % de la culture est récolté au DAAR minimum (prescrit par l'étiquette), il y ait seulement une probabilité de 5 % de choisir une valeur de résidu qui représente ce DAAR.

Dans cet exemple, l'ARLA a déterminé que seulement 20 % de la culture de poivrons d'Amérique est récolté au DAAR minimum de trois jours prescrit par l'étiquette, que 30 % est récolté cinq jours après le dernier traitement et que le 50 % qui reste est récolté dix jours après le dernier traitement. En conséquence, les données provenant des essais en champ avec dose maximale et DAAR minimum, effectués au départ pour déterminer les LMR, peuvent être ajustées pour tenir compte des niveaux moindres de résidus (*tel que déterminé par l'équation ci-dessus*), dans les proportions adéquates (*en fonction du pourcentage de culture traité et des données sur les doses utilisées*). Selon ces renseignements, on constate que pour toute analyse de Monte Carlo, 20 %, 30 % et 50 % du fichier d'entrée devrait contenir les données représentatives des DAAR de trois, six et dix jours, respectivement. En plus, le fichier pour l'analyse de Monte Carlo devrait être conçu de façon à ce qu'il y ait seulement une probabilité de 25 % de choisir une denrée traitée afin de se conformer au pourcentage (25 %) de culture traité (et donc une probabilité de 75 % de choisir une denrée non traitée avec conséquemment des niveaux de résidus de zéro).

Pour cela, il faudrait entrer deux fois dans le fichier Monte Carlo chacune des dix valeurs originales de résidus représentant le DAAR de trois jours des essais initiaux à la dose maximale et au DAAR minimum; il faudrait entrer trois fois les dix valeurs ajustées de résidus représentant le DAAR de cinq jours et entrer cinq fois les dix valeurs ajustées représentant le DAAR de dix jours¹⁴. Cela donnera un fichier contenant 100 valeurs positives de résidus, représentant la quantité de « non zéros » dans le fichier. Pour représenter la fraction non traitée de la denrée (soit la portion ayant des valeurs de résidus de vrai zéro), il faudrait aussi entrer 300 valeurs « zéro ». Ainsi, on obtiendrait un fichier contenant 400 niveaux de résidus de zéros potentiels ou de non zéros, desquels 300 (ou 75 %) représenteraient les zéros des denrées non traitées et 100 (ou 25 %) représenteraient les denrées traitées dans les proportions reflétant adéquatement les ratios de 2:3:5 pour les DAAR de trois, six et dix jours, respectivement.

Les résultats de cette analyse figurent au tableau de la page suivante avec les expositions (estimées au moyen du logiciel DEEMTM) pour la population canadienne et les enfants âgés de un à six ans, aux 99,9^e, 99^e et 95^e centiles :

Méthode	Exposition estimée à l'aide du logiciel DEEM (consommateurs seulement) en mg/kg/jour (exposition relative ^a)					
	Population canadienne en général			Enfants de un à six ans		
	99,9 ^e	99 ^e	95 ^e	99,9 ^e	99 ^e	95 ^e
En supposant la récolte d'une denrée traitée au DAAR minimum de trois jours prescrit par l'étiquette	0,0089 (1,00)	0,0024 (1,00)	0,00057 (1,00)	0,0138 (1,00)	0,00509 (1,00)	0,00116 (1,00)
Traitement probabiliste - distribution de DAAR (3, 6 et 10 jours)	0,0054 (0,61)	0,0014 (0,60)	0,00027 (0,47)	0,00992 (0,72)	0,00325 (0,64)	0,00069 (0,60)

^a Exposition relative à l'exposition estimée en supposant que toutes récoltes ont lieu au DAAR minimum de trois jours de l'étiquette.

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessus, l'utilisation probabiliste d'une distribution complète de DAAR (soit trois, six et dix jours) donne lieu à des estimations d'exposition plus faibles que si l'on avait fait le calcul en supposant que toutes les récoltes ont lieu uniquement au

¹⁴ D'une autre façon (et équivalente), ces valeurs de résidus pourraient être insérées dans quatre fichiers distincts (chacun représentant les valeurs relatives de doses de 0 (pour les denrées non traitées), 3 jours, 6 jours et 10 jours avec les probabilités correspondantes de 75 %, 5 %, 7,5 % et 12,5 %, respectivement.

DAAR minimum de trois jours prescrit par l'étiquette. Par exemple, au 99,9^e centile pour la population canadienne générale, le traitement probabiliste tenant compte de divers DAAR donne une estimation d'exposition de seulement 61 % de celle découlant du DAAR minimum. Pour les enfants âgés de un à six ans, ce pourcentage est de 72 %. Par conséquent, l'incorporation d'une distribution de DAAR dans l'évaluation de l'exposition et du risque peut donner des estimations d'exposition significativement réduites.

RÉFÉRENCE

EPA. *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*, EPA QA/G9 QA-97 Version, Office of Research and Development, 1998. (EPA/600/R-96/084)
<http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf>